FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1911

THÈSE

N° 442

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

Par M. Daniel MORAT

Né à Saint-Fulgent (Vendée), le 4 Juin 1881.

Le sang et les sécrétions

au cours de

la morphinomanie et de la désintoxication

Président : M. CHAUFFARD, *Professeur.*

PARIS

G. STEINHEIL, EDITEUR

2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2,

1911

FACULTE DE MÉDECINE DE PARIS

Doyen	M.	LANDOUZY.
Professeurs	MM.	
Anatomie		NICOLAS.
Physiologie		Ch. RICHET.
Physique médicale		GARIEL.
Chimie organique et Chimie minérale		GAUTIER.
Parasitologie et Histoire naturelle médicale		BLANCHARD.
Pathologie et thérapeutique générales		ACHARD.
Pathologie médicale		DEJERINE.
Pathologie chirurgicale		WIDAL. LANNELONGUE.
Anatomie pathologique		MARIE (Pierre).
Histologie		PRENANT.
Opérations et appareils		HARTMANN.
Pharmacologie et Matière médicale		POUCHET.
Thérapeutique		MARFAN.
Hygiène		CHANTEMESSE
Médecine légale		THOINOT.
Histoire de la Médecine et de la Chirurgie		CHAUFFARD
Pathologie comparée et expérimentale		ROGER.
Clinique médicale		HAYEM. DEBOVE. LANDOUZY. GILBERT
Clinique des maladies des enfants		HUTINEL.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques		GAUCHER.
Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'encéphale		BALLET (Gilbert).
Clinique des maladies nerveuses		DEJERINE.
Clinique chirurgicale		QUENU. RECLUS. SEGOND. DELBET (Pierre).
Clinique ophtalmologique		DE LAPERSONNE.
Clinique des voies urinaires		ALBARRAN.
Clinique d'accouchements		PINARD. BAR. RIBEMONT-DESSAIGNES.
Clinique gynécologique		POZZI.
Clinique chirurgicale infantile		KIRMISSON.
Clinique thérapeutique		ROBIN.

Agrégés en exercice

MM.	MM.	MM.	MM.
BALTHAZARD	DESGREZ.	LENORMANT.	RATHERY.
BERNARD (Léon).	DUVAL (Pierre).	LERI.	RETTERER.
BRANCA.	GOUGEROT.	LOEPER.	RICHAUD.
BRINDEAU.	GREGOIRE.	MACAIGNE.	ROUSSY.
BROCA (André).	GUENIOT.	MAILLARD.	ROUVIERE.
BRUMPT.	GUILLAIN.	MORESTIN.	SCHWARTZ.
CAMUS.	JEANNIN.	MULON.	SICARD.
CARNOT.	JOUSSET.	NICLOUX.	TERRIEN (F.).
CASTAIGNE.	LABBE (Marcel).	NOBECOURT	TIFFENEAU.
CHEVASSU.	LAIGNEL-LAVASTINE.	OKINCZYC.	ZIMMERN.
CLAUDE.	LANGLOIS.	OMBREDANNE.	
COUVELAIRE.	LECENE.	PROUST.	

Le Secrétaire de la Faculte : DESTOUCHES.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ou improbation.

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

Témoignage d'amour filial.

A MON FRÈRE ET A MA SŒUR

A Monsieur Eugène PINOCHEAU

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

M. le Professeur CHAUFFARD

Professeur d'histoire de la médecine et de la chirurgie

Médecin de l'hôpital Cochin

Membre de l'Académie de médecine

Officier de la Légion d'honneur.

A Madame le Docteur Alice SOLLIER

A Monsieur le Docteur Paul SOLLIER

En témoignage de ma profonde gratitude pour les précieux conseils qu'ils m'ont donnés, et la bienveillante affection dont ils m'ont toujours entouré.

A Monsieur le Docteur M. CHARTIER

En témoignage de ma reconnaissance pour toutes ses bonnes leçons, et en souvenir de nos longues heures de laboratoire.

A MES MAITRES DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE DE NANTES.

M. le Professeur MALHERBE, directeur de l'Ecole de médecine.

MM. les Professeurs VIGNARD, POISSON, GUILBAUD, TEXIER, Emile BUREAU, chirurgiens de l'Hôtel-Dieu.

MM. les Professeurs Amédée MONNIER, ALLAIRE, MIRAILLIÉ, Louis BUREAU, GUILLEMET, médecins de l'Hôtel-Dieu.

M. le Professeur LEDUC.

M. le Docteur LABEYRIE, qui fut notre premier maître.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX DE PARIS

M. le Professeur RAYMOND.

M. le Professeur DEBOVE.

M. le Professeur agrégé LETULLE.

M. le Professeur agrégé LEPAGE.

M. le Professeur agrégé CLAUDE.

A TOUS LES MAITRES QUI ONT CONTRIBUÉ A MON INSTRUCTION.

A MON AMI LE DOCTEUR MARCEL BARILLET

INTRODUCTION

C'est un sentiment de profonde surprise qui s'est emparé de nous quand nous avons été appelé à assister, pour les premières fois, au traitement du morphinisme par la méthode rapide et le procédé physiologique de désintoxication. Nous avions, en effet, lu et appris dans de nombreux livres classiques les difficultés et les dangers d'une démorphinisation rapide, et nous avions en mémoire la chambre capitonnée, la camisole de force, les syncopes et le collapsus, ou bien, plus tard, la récidive. Et au lieu de tout cela, nous vîmes des malades souffrant peu de la diminution, traversant la période de suppression avec un minimum de douleurs, n'éprouvant de phénomènes d'abstinence que pendant un temps très court, ne donnant à aucun moment de sérieuses inquiétudes, et achevant leur guérison, sans un désir de morphine, dans une reprise intense de la vie et de l'activité et avec un sentiment joyeux de libération.

Cependant, si l'on passe en revue la littérature médicale concernant l'intoxication par l'opium et en particulier la morphine, on est frappé de la profonde divergence existant entre les diverses méthodes de désintoxication : tandis que la suppression brusque est

encore, bien que rarement, employée par quelques-uns, d'autres ne pratiquent que la suppression lente, d'autres enfin cherchent le remède curateur dans des substitutifs, qui sont le plus souvent des dérivés de la morphine ou des préparations opiacées ; certains même, font de la psychothérapie et de la rééducation de la volonté la base d'un traitement, considérant l'intoxication par la morphine plus comme une psychose que comme une maladie physique ; on sait bien pourtant que, quelle que soit la raison pour laquelle un malade est entré dans l'intoxication, le morphinisme dont il est atteint est une réelle affection organique qu'il faut traiter comme toute autre intoxication chronique, le traitement moral ne reprenant ses droits qu'en vue d'empêcher la récidive. Il nous semble qu'il faut chercher la diversité de ces méthodes dans ce que la plupart se proposent uniquement comme but la suppression de la douleur pendant les heures d'abstinence.

Or, notre propre expérience nous a montré à plusieurs reprises que loin d'atténuer les souffrances, les traitements par la suppression lente ou par les substitutifs ne peuvent faire que les retarder, même elles les prolongent, et manquent d'autre part le but essentiel : la guérison par la désintoxication. Dans toute démorphinisation, deux catégories de phénomènes différents se produisent pendant le traitement : les uns, conséquences directes de la suppression du toxique, se retrouvent toujours, quel que soit le procédé employé ; les autres, au contraire, conséquences de la méthode, varient suivant la thérapeutique du sevrage.

C'est l'étude de ces deux sortes de phénomènes survenant pendant la démorphinisation par le procédé rapide de désintoxication que nous apportons ici. Pendant plus de quatre ans, au Sanatorium de Boulogne-sur-Seine, nous avons pu étudier de nombreux morphinomanes et héroïnomanes. Suivant ces malades au jour le jour, nous avons observé avant, pendant, et après leur suppression, toutes les réactions physiques et psychiques qu'ils ont manifestées, et nous avons pu, de la sorte, recueillir 146 observations complètes. Mais l'étude de toutes ces réactions serait trop vaste pour notre thèse ; il nous a paru nécessaire de réduire notre sujet, apportant seulement ici : d'une part, l'étude des fonctions sécrétoires de tout l'organisme, d'autre part, l'étude des variations hématologiques qui surviennent pendant cette désintoxication. Au cours de notre travail, nous avons éliminé avec une rigoureuse sévérité, pour la plus grande exactitude de nos examens hématologiques, tous les malades présentant une affection concomitante capable de fausser nos résultats (abcès, paludisme, alcoolisme aigu, syphilis en cours de traitement), et nous avons pu de la sorte recueillir 34 observations hématologiques de morphinomanes ou héroïnomanes pendant leur désintoxication.

Mais en plus, nous apportons plusieurs observations de malades sevrés de morphine par d'autres méthodes, et qui, loin d'être guéris, présentaient encore, plusieurs mois après leur suppression, de nombreux phénomènes douloureux : vertiges, sueurs, céphalées, insomnie, asthénie et besoin de morphine, et qui sont venus suivre le traitement

de désintoxication. Avec leur observation clinique, nous produirons plus loin leur examen hématologique permettant la comparaison avec les réactions sanguines de la désintoxication rapide.

Enfin pour compléter nos études hématologiques, nous avons, *in vitro*, étudié les différences de toxicité de la morphine et de l'héroïne pour les globules sanguins d'un intoxiqué, d'un malade en période de désintoxication, et d'un individu sain comparativement à un intoxiqué. Nous produirons aussi les différents résultats que nous avons obtenus.

Avant d'aborder notre sujet, nous voulons remercier le Dr Sollier, qui nous a conseillé les recherches qui font l'objet de cette thèse, et nous a guidé de sa science clinique dans l'étude des malades qui leur servent de base. Nous voulons également exprimer notre profonde reconnaissance à Mme le Dr Alice Sollier, qui nous a toujours encouragé dans notre travail, et qui nous l'a facilité de toute façon.

Nous voulons rappeler aussi que dans toutes nos études hématologiques, nous avons été guidé par le Dr Chartier; et c'est sa collaboration de tous les instants qui nous a permis de suivre régulièrement tous les malades et de pratiquer d'une façon complète l'examen de leurs réactions sanguines aux différents stades de leur désintoxication.

Nous avons publié la première partie de nos résultats à la Société de Biologie en juin 1909, et M. Chartier a fait récemment dans la *Semaine médicale* l'exposé général de notre étude hématologique.

Méthode physiologique de suppression rapide et de désintoxication.

La méthode qui a été employée pour traiter tous les malades dont nous rapportons ici les observations, a été établie par le docteur Sollier qui l'a exposée à plusieurs reprises (1). Nous la décrirons donc rapidement :

Selon lui, les phénomènes qui se produisent pendant le sevrage, sont dus en grande partie à l'hyperfonctionnement de toutes les glandes au moment où le toxique est supprimé et à la difficulté d'évacuation de toutes ces sécrétions ; en effet, leur extrême abondance d'une part, et, d'autre part, l'obstruction des canaux excréteurs par des débris de desquamation épithéliale et de cellules mortes, oblige l'organisme à un effort considérable pour s'en débarrasser, et c'est là, à son avis, la principale cause des troubles graves qui peuvent survenir pendant la suppression. Le but de la méthode est donc d'activer toutes les fonctions glandulaires et d'aider ainsi le travail trop fatigant de sécrétion et d'excrétion, et c'est en aidant et en excitant tous les émonctoires que ce résultat est atteint : les sécrétions intestinales sont

(1) Sollier, *Semaine médicale*, 1894, p. 146 ; — *Traité de thérapeutique de Robin*, fasc. III, p. 166. Paris, 1896 ; — *Presse médicale*, 1898 ; — *Journal de médecine de Paris*, 1910, n° 52.

activées par les purgatifs, la sécrétion hépatique par le calomel et les cholagogues, enfin celles des autres glandes, par les diurétiques, les sialagogues et les sudorifiques. Partant de ce principe, tous les substitutifs, les analgésiants et les hypnotiques, sont entièrement rejetés de la thérapeutique.

La technique du traitement est très précise et comprend quatre périodes : diminution préparatoire, sevrage, période d'élimination aiguë, convalescence.

1° *La période de diminution*, préparation de l'organisme, dure 5 à 8 jours, suivant le degré de l'intoxication et l'état général du sujet. Pendant ce temps, non seulement la morphine est abaissée rapidement, mais encore l'élimination favorisée par les purgatifs salins quotidiens, le calomel, la pilocarpine, les bains de lumière, etc. « Sevrer un morphinomane ayant encore « tendance à la constipation, écrit le Dr Sollier, « c'est s'exposer à tous les accidents graves qu'on a « décrits autrefois et qui faisaient reculer devant la « suppression rapide. »

2° *La période de sevrage*, période des phénomènes aigus d'abstinence, ne dure que 24 à 30 heures. Pendant ce temps l'évacuation doit être assurée encore avec plus de soin : « à tel point que le sujet ne doit pas être plus « de quatre heures sans aller à la selle. » Les douleurs musculaires sont calmées par des bains, et l'élimination activée davantage par des bains de lumière, des douches, etc.

3° *La troisième période* comprend les huit à dix jours qui suivent. Toujours d'après le même principe de

désintoxication et d'élimination, les purgations quotidiennes d'eau de Sedlitz associée aux cholagogues, sont, avec les grands bains et les douches, la thérapeutique à suivre.

4° Enfin la *période de convalescence* commence vers le 10e jour après le sevrage. Pendant cette période, l'organisme se répare, le malade reprend du poids (12 à 15 kilogr. pendant les six semaines de convalescence) et recouvre en même temps que son sommeil, son activité et ses forces physiques et morales. Mais elle est marquée cependant encore à certains moments, par des crises passagères très courtes, durant quelques heures seulement, et qui sont caractérisées par une sensation d'asthénie et de malaise. Il faut encore combattre ces crises par l'évacuation intestinale, les bains, les diurétiques, en un mot en activant tous les émonctoires.

En résumé, la méthode de désintoxication du Dr Sollier, consiste, non seulement à sevrer le malade de la morphine, mais encore à débarrasser l'organisme des éléments altérés sous l'influence de l'intoxication et des produits de désassimilation qui résultent du processus de désintoxication. Ce traitement repose donc sur deux principes essentiels : 1° sevrer le morphinomane de sa morphine, opération primordiale et indispensable ; 2° le désintoxiquer, désintoxication sans laquelle il n'y a pas de rénovation de l'organisme et par conséquent pas de guérison véritable, et qui ne commence réellement qu'après le sevrage.

PREMIÈRE PARTIE

LES MODIFICATIONS HÉMATOLOGIQUES

CHAPITRE PREMIER

Etude générale du sang pendant l'intoxication et la désintoxication.

La difficulté pour l'expérimentateur de pouvoir suivre un nombre suffisant de malades, au cours de leur traitement de désintoxication, est, croyons-nous, la raison majeure de la rareté des documents hématologiques de la morphinomanie ou de l'héroïnomanie.

Les morphinomanes, en effet, sont des malades rares dans les hôpitaux, et d'autre part, la méthode rapide y est peu employée comme traitement, car elle nécessite un personnel attaché spécialement au malade et absolument au courant de la méthode. Et, pour nous-même, nous l'avons dit déjà, qui avions la facilité d'étudier de nombreux intoxiqués, au jour le jour, pendant toute leur cure, nous nous sommes cependant heurté à de gros obstacles.

En premier lieu, il nous a fallu écarter de nos expériences tous les morphinomanes ou héroïnomanes qui, soit par des abcès, soit par une maladie concomitante, auraient en apportant dans ces études un élément étranger, faussé nos résultats hématologiques. Il nous a fallu aussi quelquefois, renoncer à tout examen, nous

heurtant à une crainte pusillanime du malade qui se refusait à la prise de sang.

Nous ne parlerons point des examens, abandonnés pour des raisons multiples et quelquefois très banales de la vie courante, et que nous ne produirons pas dans cette étude parce qu'incomplets, nous contentant, par comparaison, d'y voir pour nous-même une confirmation de la règle générale.

Dans toutes les observations que nous apportons, nous avons fait notre premier examen de sang, avant toute diminution, alors que le malade était en période d'intoxication chronique. Puis, suivant les cas, et cela surtout dans nos dernières observations, nous avons fait un second examen la veille du sevrage, qui nous a permis de voir qu'à ce moment la réaction sanguine, bien que commencée, était encore faible. Le maximum de la réaction nous a été montré par le troisième examen, et nous nous sommes rendu compte peu à peu, que le troisième ou le quatrième jour après le sevrage était le moment le plus favorable pour le mieux constater. Enfin, suivant les cas, nous avons pratiqué pendant la fin du traitement deux ou trois autres examens.

Et il nous semble maintenant que pour suivre complètement les réactions sanguines d'un morphinomane ou héroïnomane pendant sa désintoxication, quatre prises de sang sont nécessaires :

La première, avant toute diminution ;

La deuxième, trois jours après sevrage ;

La troisième, quinze à vingt jours après sevrage ;

La quatrième, quarante jours après sevrage.

§ 1. — Le sang chez les morphinomanes et les héroïnomanes pendant l'intoxication (1).

Le seul fait de l'intoxication n'apporte pas de modifications considérables dans le sang des morphinomanes et des héroïnomanes, et la pâleur de certains de ces malades, doit plutôt être attribuée à des phénomènes vaso-moteurs périphériques, qu'à une anémie créée par l'emploi de ces toxiques.

La *coagulation* que nous avons étudiée par la méthode des trois lames de Hayem, est voisine de la normale, bien que nous ayons noté dans la plupart des cas un retard de 10 à 15 minutes sur le temps de coagulation du sang normal.

Globules rouges. — Le nombre des globules rouges des intoxiqués est assez variable. Cependant la plupart des malades présentent de l'hyperglobulie ; et le chiffre

(1) L'héroïne, éther, diacétique de la morphine, a été proposée il y a quelques années comme le substitutif par excellence de la morphine, ne créant, disait-on, aucune accoutumance et par ce fait pouvant être abandonné avec la plus grande facilité. Aujourd'hui encore, des traités classiques très récents, donnent l'héroïne comme moyen thérapeutique de la morphinomanie. Nous verrons plus loin que les phénomènes d'intoxication sont cependant plus graves qu'avec la morphine et l'accoutumance plus rapide. Cependant, malgré l'intensité plus grande de certains symptômes chez les héroïnomanes, nous rangeons dans une même étude, les morphinomanes et les héroïnomanes, qui présentent en général, les mêmes phénomènes pendant leur désintoxication.

par millimètre cube d'hématies se tient en général aux environs de 5,000,000.Nous avons même, dans un cas, trouvé 5,825,000 (obs. 12). Quelquefois cependant, nous avons noté chez certains sujets, des jeunes gens surtout, une légère hyperglobulie (obs. n° 20), mais ces malades, en général, avaient de nombreux abcès.

La valeur globulaire est diminuée, et varie entre 0,90 et 0,70, nous l'avons vue descendre jusqu'à 0,55 chez un héroïnomane ayant pourtant un chiffre globulaire normal : 4,840,000. Dans un cas cependant, nous avons trouvé cette valeur globulaire augmentée et au-dessus de la normale : 1,6. C'était chez un malade présentant, du fait de suppurations prolongées, une hypoglobulie très grande : 3,000,000 de globules rouges.

Les dimensions des globules rouges sont normales, et l'on ne trouve qu'une faible quantité de macrocytes et de microcytes, ces derniers d'ailleurs étant les plus nombreux. D'autre part, il n'y a pas de déformation réelle des hématies. En résumé, très légère anisocytose et pas de poïkilocytose.

La coloration des hématies est en général normale. Quelques microcytes ont une légère hypercoloration qui qui nous a été surtout montrée par le bleu de Unna. Et chez certains sujets, d'autre part, mais rarement d'ailleurs, nous avons trouvé dans nos préparations au crésylblau un assez grand nombre d'hématies à granulations basophiles. Malgré ces faits, nous pouvons cependant dire que les hématies granuleuses ne sont pas plus nombreuses que dans le sang normal.

Nous avons étudié la résistance des hématies suivant

la méthode de Vaquez et Ribierre (1), en recevant une goutte de sang déplasmatisé dans des solutions hypotoniques graduellement décroissantes de NaCl dans l'eau distillée ; la plus concentrée de ces solutions renfermant 5 gr. 2 de NaCl, la moins concentrée 3 gr. pour 1,000 gr. d'eau ; et les résultats que nous avons obtenus nous ont montré que comparativement à l'individu sain, la résistance globulaire rouge des intoxiqués est diminuée dans la plupart des cas.

En effet, tandis que dans nos solutions, toujours les mêmes pour toutes nos expériences, le sang normal hémolyse totalement en 0,30 et a son seuil d'hémolyse en 0,38 en moyenne, le sang des morphinomanes ou héroïnomanes hémolyse totalement en 0,36 et a son seuil à 0,44. Nous citerons même comme exemple un héroïnomane (obs. 21) dont l'hémolyse totale se produisait à 0,40 et dont le seuil d'hémolyse était à 0,52. Etonnés de l'hyporésistance de ce malade, nous avons recommencé trois fois cette expérience, avec d'autres solutions que nous prenions comme contrôle, et chaque fois nous avons obtenu le même résultat.

Globules blancs. — L'intoxication par la morphine ne produit aucune modification dans le nombre des leucocytes dont le chiffre moyen varie en général entre 5,000 et 10,000. Chez les malades ayant des abcès, le

(1) H. Vaquez, Des méthodes propres à évaluer la résistance des globule du sang. *Comptes-rendus de la Société de biologie*, 5 février 1898, p. 159 et *Semaine médicale*, 1898, p. 61.

nombre des globules atteint naturellement un chiffre plus élevé : 14,500 dans un cas, 15,300 dans un autre.

Il en est de même de la formule leucocytaire, qui est normale pendant l'intoxication, sauf cependant chez les malades ayant une infection intercurrente, et qui présentent alors une modification de la formule. Les polynucléaires neutrophiles varient entre 52 et 70 °/₀, les éosinophiles de 0,5 à 3 °/₀. On trouve quelquefois mais rarement, un mastzellen. Les formes de transition varient entre 0,5 et 4 °/₀ ; les gros mononucléaires entre 2 et 5. Enfin le nombre des moyens mononucléaires est de 8 à 12, et celui des lymphocytes de 12 à 24 °/₀.

Dans la plupart des cas, on remarque dans les préparations sèches après étalement, colorées soit à l'hématéine-éosine, soit au triacide d'Erlich, soit au bleu polychrome des altérations dégénératives d'un certain nombre de globules blancs. Nous savons bien qu'on peut reprocher à ce procédé d'examen par étalement, les lésions mécaniques des leucocytes. Mais d'une part, les observations comparatives : 1° d'un grand nombre de préparations de sang d'individus différents ; 2° des préparations du sang du même morphinomane aux différentes périodes de son traitement, et de plus, les altérations globulaires qu'on retrouve dans l'examen du sang en chambre humide, permettent d'affirmer l'existence de ces lésions leucocytaires. Elles sont presque nulles dans un sang normal, tandis que, dans le sang intoxiqué, 2 à 3 °/₀ des polynucléaires et beaucoup de gros mononucléaires sont atteints : altération de forme, altération de coloration, vacuoles dans le noyau et le protoplasme,

réduction du protoplasme en un réseau, éparpillement des granulations des polynucléaires éosinophiles, telles sont les principales lésions que l'on peut remarquer.

D'autre part, la coloration au crésylblau permettant d'examiner en chambre humide et sans aucune lésion mécanique les globules sanguins, on remarque dans les mêmes proportions, la vacuolisation du protoplasme et des noyaux, et la décoloration de certains autres noyaux, signes très nets d'altération globulaire.

Enfin la coloration au neutralroth montre 2 à 3 °/₀ des noyaux colorés, et nous savons que c'est là un signe de mort de l'élément cellulaire.

Pour étudier la résistance leucocytaire des intoxiqués nous avons employé le procédé d'Achard et Ramond (1) : On laisse tomber une goutte de sang dans 15 cent. cubes environ d'une solution hypotonique de chlorure de sodium, 2 gr. 50, citrate de soude, 2 gr. 50, eau distillée 1,000 grammes, et l'on maintient le tube à 37° pendant une demi-heure. Après centrifugation de 10 minutes, on étale le culot sur lamelle et on fixe au Dominici. On colore à l'hématéine éosine. On fait une numération de 100 polynucléaires en leur donnant suivant leur degré d'altération les coefficients de 1 à 5, 1 étant donné au leucocyte le plus altéré, et 5 au leucocyte entièrement sain. Il faut ensuite multiplier la quantité de polynucléaires de chaque sorte, par le coefficient qu'on lui a donné, et additionner les résultats. On obtient de la

(1) Ch. Achard et Ramond, recherche de la résistance leucocytaire. *Comptes-rendus de la Soc. de biologie*, 16 janvier 1909, p. 110 et *Semaine médicale*, 1909, p. 47.

sorte un nombre variant entre 100 et 500, et qui se trouve pour le sang normal aux environs de 450.

Cette technique comporte évidemment une interprétation individuelle de la part de l'observateur. Mais nous devons dire qu'ayant fait tous ces travaux à deux (1), nous avons tenu, pour une plus grande exactitude, à faire toujours chacun une numération et à prendre ensuite la moyenne des 200 globules que nous avions comptés. Après avoir comparé un grand nombre de numérations d'intoxiqués avec des numérations d'individus normaux, nous avons constaté que le chiffre total exprimant la résistance leucocytaire polynucléaire, variait en général chez les intoxiqués entre 280 et 400, se tenant en moyenne entre 290 et 360, tandis que les individus sains présentaient des chiffres variant entre 432 et 469.

Les chiffres exprimant la résistance des mononucléaires, inférieurs en général au chiffre des polynuclaires, varient entre 250 et 300 ; et sont également inférieurs chez les intoxiqués aux chiffres exprimant la résistance des leucocytes mononucléés des individus normaux.

En résumé, les intoxiqués offrent une résistance leucocytaire inférieure à la normale.

(1) Dr Chartier, La désintoxication rapide de la morphine et de la diacétylmorphine, considérée au point de vue hématologique. *Semaine médicale*, 7 juin 1911.

§ 2. — Le sang chez les morphinomanes et les héroïnomanes pendant la désintoxication rapide.

Il faut tout d'abord noter une augmentation de rapidité dans la coagulation. Le sang qui chez l'intoxiqué montrait un certain retard dans sa coagulation, se coagule, au contraire, très rapidement pendant la désintoxication, plus vite que chez l'individu sain, ce n'est que pendant la convalescence qu'il tend vers la coagulabilité normale.

Globules rouges. — Pendant la période de diminution et surtout pendant les premiers jours de suppression, il faut signaler des modifications morphologiques très nettes des hématies : macrocytes et microcytes, poïkilocytes, hématies hypercolorées se trouvent en beaucoup plus grand nombre que dans le sang intoxiqué. Signalons aussi une augmentation des hématies granuleuses qui reviennent vers la normale aux environs du quinzième jour après sevrage.

Le nombre des hématies, pendant la diminution et jusque vers le 5e jour qui suit la suppression, subit une augmentation par millimètre cube, parfois considérable, variant en moyenne de 500,000 à 1,000,000, et allant jusqu'à 1,700,000 dans un cas (obs. 14) et 1,900,000 dans un autre (obs. 21). Puis à partir du 5e jour qui suit

la suppression, le nombre des hématies diminue, et plus lentement il atteint le chiffre initial, du 8e au 12e jour après le sevrage. Souvent même il continue sa descente, surtout quand il y avait hyperglobulie, et se rapproche enfin du chiffre normal (fig. 1).

La richesse globulaire, quantité d'hémoglobine contenue dans 1 millimètre cube de sang, que nous avons étudiée au moyen de l'hémato-spectroscope d'Hénocque, et au moyen de la double cellule de Hayem, s'abaisse pendant la diminution et le sevrage, et ne remonte que tardivement, vers le 30e jour après sevrage au taux initial, accentuant ensuite son ascension vers la normale.

La valeur globulaire, proportion d'hémoglobine contenue dans un globule rouge, diminue beaucoup plus encore, pendant toute la période d'hyperglobulie, mais remonte plus rapidement que celui de la richesse globulaire, en raison de la diminution du nombre des hématies.

La résistance globulaire rouge que nous avons étudiée chez de nombreux malades, suivant la méthode de Vaquez et Ribierre et dont nous apportons ici dix observations absolument complètes, nous a donné des résultats constants.

Tandis qu'elle est diminuée pendant la période d'intoxication, nous l'avons déjà vu, cette résistance du globule rouge augmente d'intensité pendant les premiers jours de suppression et atteint son maximum aux environs du 10e jour après sevrage ; puis peu à peu, mais plus lentement, la résistance diminue à nouveau d'une façon régulière, et vers le 40e ou 50e jour après sevrage, le globule rouge a repris sa résistance initiale

un peu inférieure à celle du globule normal. Nous n'avons pas fait assez d'expériences plus éloignées de la suppression pour pouvoir affirmer que la résistance rouge devient absolument normale (fig. n° 5).

Nous donnons ici l'exemple des hémolyses d'un même malade aux différentes périodes de son traitement, cet exemple nous paraît être le type général des variations hémolytiques pendant la désintoxication (1).

		Hémolyse totale.	Seuil de l'hémolyse.
		—	—
1er Examen.	— Avant diminution.....	0.36	0.40
2e	— 3e jour après sevrage.....	0.32	0.38
3e	— 8e jour après sevrage. ...	0.30	0 34
4e	— 19e jour après sevrage....	0 30	0.36
5e	— 3 mois 1/2 après sevrage..	0.36	0.40

Globules blancs. — Pendant la période de diminution, mais surtout pendant les jours qui suivent la suppression, le nombre total des globules blancs par millimètre cube, subit une ascension analogue à l'ascension des globules rouges. Il faut cependant signaler que les leucocytes n'atteignent pas leur maximum, le même jour que les hématies. C'est en effet 3 ou 4 jours plus tard que ces dernières, que la courbe des globules blancs arrive à son acmé. D'abord peu accentuée pendant la diminution, la courbe ascensionnelle de la leucocytose monte brusquement depuis la veille du sevrage jusque vers le 5e jour après, et reste

(1) Nous avons déjà signalé que dans ces mêmes solutions le sang normal hémolysait totalement en 0,30 et avait son seuil en 0,38.

stationnaire jusqu'au 7e jour. Le nombre des leucocytes dépasse alors en moyenne de 5.000 à 11.000 le nombre initial, le doublant et le triplant quelquefois. Citons comme exemple, des leucocytoses s'élevant de 7.500 à 17.300 (obs. 1), de 7.500 à 18.000 (obs. 12), de 14.300 à 22.700 (obs. 8). Puis la courbe commence à descendre, plus lentement qu'elle n'est montée, et retombe au chiffre initial du 20e au 25e jour après le sevrage, et reste ensuite stationnaire (Voir fig. 1).

Formule leucocytaire. — Les variations de la formule leucocytaire suivent une marche générale remarquablement constante qui peut s'exprimer ainsi :

1° Pendant la période de diminution et de suppression, grosse polynucléose, 2° pendant la période de convalescence, mononucléose et éosinophilie, avec apparition d'espèces anormales, 3° retour à la normale, du 35e au 40e jour après suppression.

Et nous donnerons de suite l'observation type qui montre d'une façon caractéristique ces variations.

	Avant diminution.	3e jour après sevrage.	14e jour après sevrage.	32e jour après sevrage.
	—	—	—	—
Hématies	5.172.000	5.531.250	5.165.000	4.925.000
Leucocytes	9.125	16.500	10.875	9.125
Polynucl. neutrophiles.	66	91.2	57.5	62
Polynucl. éosinophiles.	3	0	0.6	2 4
Polynucl. basophiles...	0	0	0.5	1
Formes de transition..	1	0.2	3.5	1.4
Gros mononucléaires..	5.5	1.7	12.5	9.6
Moyens mononucl.....	12.5	3.7	11	7.3
Lymphocytes.....	12	3.2	12.7	15.3
Myélocytes.....	0	0	1.7	1

C'est sur ce tableau type, d'ailleurs présenté pres-

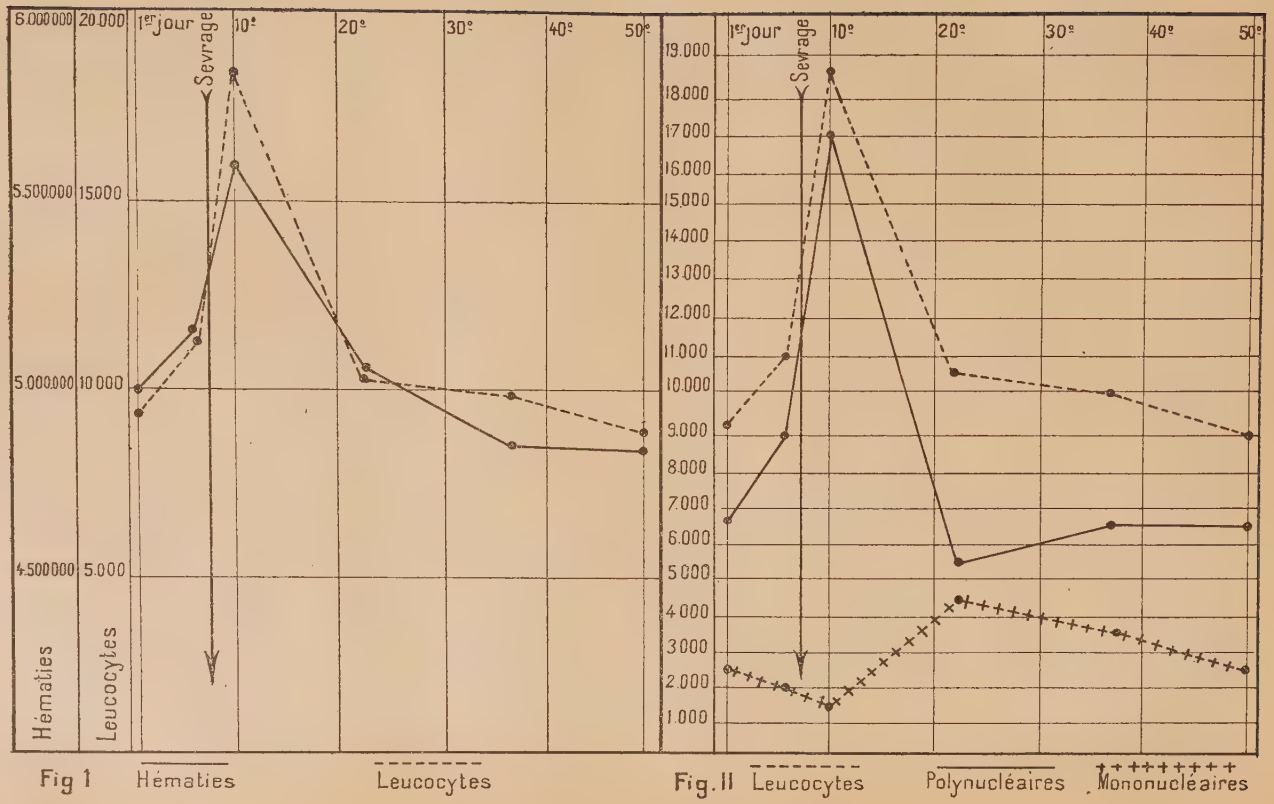

Fig 1 Hématies Leucocytes

Fig. II Leucocytes Polynucléaires Mononucléaires

NUMÉRATION PAR MILLIMÈTRE CUBE.

qu'exactement par une malade (M^me^ V..., obs. 5), que nous avons établi les courbes de nos planches (voir fig. 3 et 4).

Mais nous avons observé des cas où la polynucléose était plus élevée, 94 °/₀ par ex. (M. H..., obs. 11) et d'autres où la mononucléose était plus considérable, 52 °/₀ (M. R..., obs. 10). Souvent aussi l'éosinophilie de la convalescence est plus élevée que dans cette observation : 4,5 éosinophiles (M. S..., obs. 2), 4,5 (M. L..., obs. 4), 5 (M. D..., obs. 18), etc.

Polynucléaires. — L'étude faite en détail de ces variations leucocytaires nous montre que pendant la diminution et pendant la période de 5 à 7 jours qui suit le sevrage, la courbe de la polynucléose s'élève parallèlement à celle de la leucocytose. L'augmentation des polynucléaires si l'on fait la moyenne de toutes nos observations est de 14 °/₀ sur le chiffre initial. Mais dans certaines observations nous voyons le nombre des polynucléaires, passer de 49 à 79 °/₀ (M. R..., obs. 10) de 66 à 94 °/₀ (M. H..., obs. 11), de 66 à 91 °/₀ (M. V..., obs. 5).

D'ailleurs l'augmentation réelle des polynucléaires par millimètre cube de sang est beaucoup plus considérable, puisqu'il y a une hyperleucocytose concomitante, et cette augmentation varie entre 5.000 et 12.000 (voir fig. 2).

Après le 7^e^ jour qui suit le sevrage, la courbe du pourcentage redescend plus vite et plus bas que la courbe de l'hyperleucocytose, et du 10^e^ au 15^e^ jour après le sevrage le chiffre du pour cent des poly-

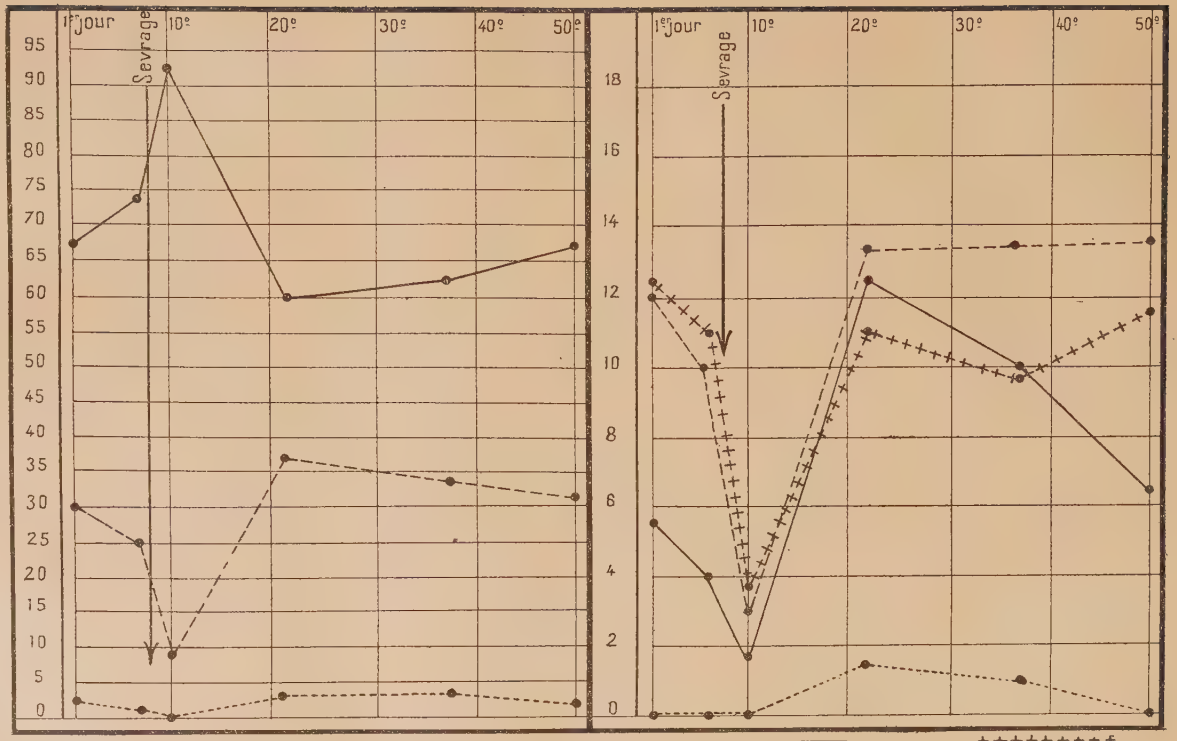

Fig. III — Polynucléaires — Mononucléaires — Eosinophiles

Fig. IV — Gros Mononucl. — Moyens Mononucl. — Lymphocytes — Myélocytes

POURCENTAGE LEUCOCYTAIRE.

nucléaires descend au dessous du pour cent initial. Mais leur nombre par millimètre cube se rapproche à cette période du nombre initial, parce qu'à ce moment le nombre des leucocytes est encore augmenté.

La méthode d'Arnett que nous avons employée pour l'étude du nombre des noyaux des polynucléaires pendant tout le traitement, ne nous a donné aucun résultat suffisamment caractéristique pour le mentionner. Nous pouvons dire cependant que pendant la suppression les formes en fer à cheval sont plus abondantes, et qu'on trouve de nombreuses formes de transition que nous étudierons plus loin.

La courbe du pourcentage des polynucléaires remonte ensuite pendant la convalescence vers le point initial auquel elle arrive en général du 35e au 40e jour après la suppression (fig. 3).

Mononucléaires. — Pendant la période de diminution et de sevrage, le chiffre pour cent des mononucléaires s'abaisse en moyenne de 8 à 22 unités au-dessous du chiffre du premier examen. Cet écart peut être plus grand encore, et nous avons noté des écarts de 27 unités (M. H..., obs. 11) et de 29 unités (M. R..., obs. 10). Par millimètre cube le nombre des mononucléaires tantôt augmente un peu malgré l'abaissement du pourcentage, grâce à l'hyperleucocytose, tantôt diminue malgré celle-ci (fig. 2). Cet abaissement du chiffre des leucocytes mononucléaires dans le pourcentage, continue jusque vers le 7e jour après la suppression ; ensuite il se relève de 15 à 30 unités et même davantage, dépassant ainsi le chiffre initial de 10 à 15 unités en moyenne. Cette

augmentation du nombre des mononucléaires atteint son maximum du 20e au 25e jour après le sevrage. Quelquefois ce maximum peut être plus précoce, mais plus souvent retardé jusqu'au 35e et même au 40e jour après la suppression. Enfin le chiffre des mononucléaires revient aux environs du nombre initial, du 40e au 50e jour après le sevrage. Cette mononucléose de la seconde période est bien une mononucléose réelle, car le nombre des mononucléaires par millimètre cube augmente considérablement et atteint 4.000 et 5.000 en moyenne, jusqu'à 6.500 dans un cas. (Fig. 2 et 3).

A cette étude de la numération en bloc des espèces mononucléées, il faut ajouter l'étude des variations de leurs différentes espèces : les moyens mononucléaires et les lymphocytes qui constituent ensemble des 4/5 au 9/10 des leucocytes mononucléés suivent régulièrement la courbe que nous venons de décrire. Ce sont même leurs variations qui la forment. Les grands mononucléaires, dont le chiffre dans la formule leucocytaire initiale est de 2 à 3 %, subissent des variations un peu différentes. Leur chiffre maximum atteint 5 à 7 % en moyenne (13 % dans un cas, obs. n° 7), et persiste après la diminution de la mononucléose jusque vers le 40e jour ; leur retour au chiffre primitif est donc plus tardif que celui des autres mononucléaires. (Fig. 4).

Formes de transition. — Les formes de transition, leucocytes à noyau bilobé, incurvé, à protoplasme peu ou pas granuleux, dont le nombre est de 1 à 3 % dans la formule initiale, diminuent au moment de la période de sevrage, disparaissent même totalement parfois

(obs. nos 10, 11, 13) et se relèvent ensuite parallèlement aux mononucléaires du 10e au 25e jour, pour atteindre un chiffre plus élevé que celui du début pendant la convalescence. Comme pour les grands mononucléaires ce chiffre maxima persiste plus longtemps que celui des lymphocytes et des moyens mononucléaires.

Eosinophiles et mastzellen. — Il est constant d'observer une diminution ou même une disparition complète des éosinophiles pendant la période de sevrage. Pendant la convalescence, au moment de la mononucléose leur nombre remonte et dépasse toujours le chiffre initial.

Citons quelques exemples de ces variations :

	Avant diminution.	3e jour après sevrage.	30e jour après sevrage.	50e jour après sevrage.
	—	—	—	—
Obs. 1.....	2.26	0.7	4.4	1
Obs. 2.....	3	0	5	2
Obs. 3.....	2.1	0	2.6	2
Obs. 4.....	1.6	0.4	3	1.5

Il faut aussi signaler, au moment où le chiffre des éosinophiles atteint son maximum, la présence fréquente d'un certain nombre de polynucléaires, qui sans montrer les granulations caractéristiques de l'éosinophilie, contiennent dans leur protoplasme de petites granulations fines, vivement colorées à l'éosine et à l'Ehrlich, et qui rendent parfois la différenciation difficile avec les véritables éosinophiles (fig. 3).

Les mastzellen souvent absents au début apparaissent d'une façon régulière au moment de l'éosinophilie de la convalescence vers le 25e jour et atteignent alors 1,5 et 2 %.

Myélocytes. — Dans les examens qui suivent le sevrage, nous avons très souvent relevé la présence de myélocytes dans nos colorations à l'Ehrlich et au Giemsa : neutrophiles pour la plupart, quelquefois acidophiles ou basophiles. De plus, pendant cette période, quelques éléments mononucléaires, sans être de vrais myélocytes, présentent des granulations neutrophiles, et leur protoplasme à tendance à prendre les couleurs basiques. Jamais pendant l'intoxication nous n'avons trouvé de mononucléaires présentant cet aspect (fig. 4).

Altérations leucocytaires. — Pendant que se produisent ces variations de la formule sanguine, apparaissent dans le sang des modifications morphologiques et structurales des globules blancs. Nous avons étudié ces altérations par différents procédés : colorations vitales au crésylblau et au neutralroth, colorations sur lames sèches a l'hématéine-éosine, Unna, Ehrlich, Giemsa, etc. Les altérations que nous avons constatées par étalement étaient considérables ; dans ce nombre, il faut faire la part des lésions mécaniques qui peuvent se produire ; mais nous pouvons dire que le grand nombre des leucocytes éclatés et déformés montrent la fragilité particulière du globule blanc à cette période, et la rareté de semblables altérations soit pendant l'intoxication, soit dans la dernière période de convalescence confirment encore ce fait. D'ailleurs, la plupart des altérations constatées ne sauraient relever d'une lésion mécanique, car ce sont des altérations de colorabilité et de structure intra-cellulaire.

Pendant la période de polynucléose, les polynucléaires sont inégaux : les petits, qui ne sont pas altérés en

général, contiennent de fines granulations bien réparties, et leur noyau est fortement coloré. Ce sont les plus volumineux qui présentent le maximum de caractères dégénératifs, que l'on rencontre dans 12 à 15 % des polynucléaires, les noyaux sont inégalement colorés, ils sont souvent étirés, dissociés, alors même que la membrane d'enveloppe du leucocyte est respectée ; les granulations protoplasmiques sont inégalement réparties et volumineuses, le protoplasme est souvent vacuolé et transformé en un réseau. Les éosinophiles, d'ailleurs très rares à cette période, sont particulièrement atteints et présentent au maximum ces différentes lésions.

Les altérations des mononucléaires portent encore sur les plus gros d'entre eux ; ils sont presque tous dégénérés, leur protoplasme est à peine visible et leur contour indéfini, leur noyau est très pâle et vacuolé et même réticulé. Les lymphocytes sont moins altérés, cependant quelques-uns ont un noyau peu coloré (pl. 1, fig. 1).

Les colorations vitales et l'examen en chambre humide nous ont également permis de constater des modifications dégénératives des leucocytes. Nous reproduisons dans la figure 2 de notre planche les différents stades des modifications que nous avons pu suivre dans les préparations au crésylblau et qui, se succédant l'un à l'autre, montrent l'altération du leucocyte depuis son début jusqu'à sa destruction complète. La première phase de l'altération des polynucléaires n'est marquée que par l'apparition de vacuoles intraprotoplasmiques et l'étalement du noyau. A une période plus avancée (n° 3), les vacuoles qui ont augmenté de volume ont envahi presque tout le proto-

plasme, repoussant les granulations vers la périphérie et entourant un noyau déroulé et étalé. Puis, dans la suite, on voit le noyau à peine coloré entouré d'un protoplasme encore plus vacuolé à peine visible par endroit. Enfin au dernier stade, le leucocyte est éclaté et un protoplasme à peine visible entoure un noyau presqu'incolore. Les lymphocytes, avons-nous déjà dit, sont moins altérés. Cependant, quelques-uns sont augmentés de volume, leur protoplasme est ramassé en une étroite bande granuleuse à la périphérie, et quelquefois leur noyau est diffus, réticulé, presque totalement décoloré, avec des vacuoles.

A cette même période qui suit le sevrage, un cinquième environ des leucocytes présentent après coloration par le rouge neutre en milieu isotonique des noyaux décolorés, ce qui est l'indice de leur mort. D'autre part, un certain nombre de leucocytes offre dans la totalité de leur protoplasme un aspect granuleux et rouge brique. Suivant M. Ehrlich, ces formes représentent des macrophages ayant absorbé l'hémoglobine d'hématies dégénérées. Disons que cette même technique ne montre aucune de ces altérations, ni avant la désintoxication, ni à la fin de la convalescence (1).

Résistance leucocytaire. — Dans toutes nos observations, sauf cependant dans nos deux premières, le chiffre total exprimant la résistance des polynucléaires, étudiée

(1) Nous avons déjà, avec le Dr Chartier, communiqué, en juin 1909, à la Société de Biologie, les résultats de nos premiers examens hématologiques : Chartier et Morat : Les variations de la formule sanguine chez les morphinomanes et les héroïnomanes au cours de la désintoxication rapide par la méthode de Sollier, *Comptes-rendus de la Soc. de Biologie*, 25 juin 1909, p. 1025.

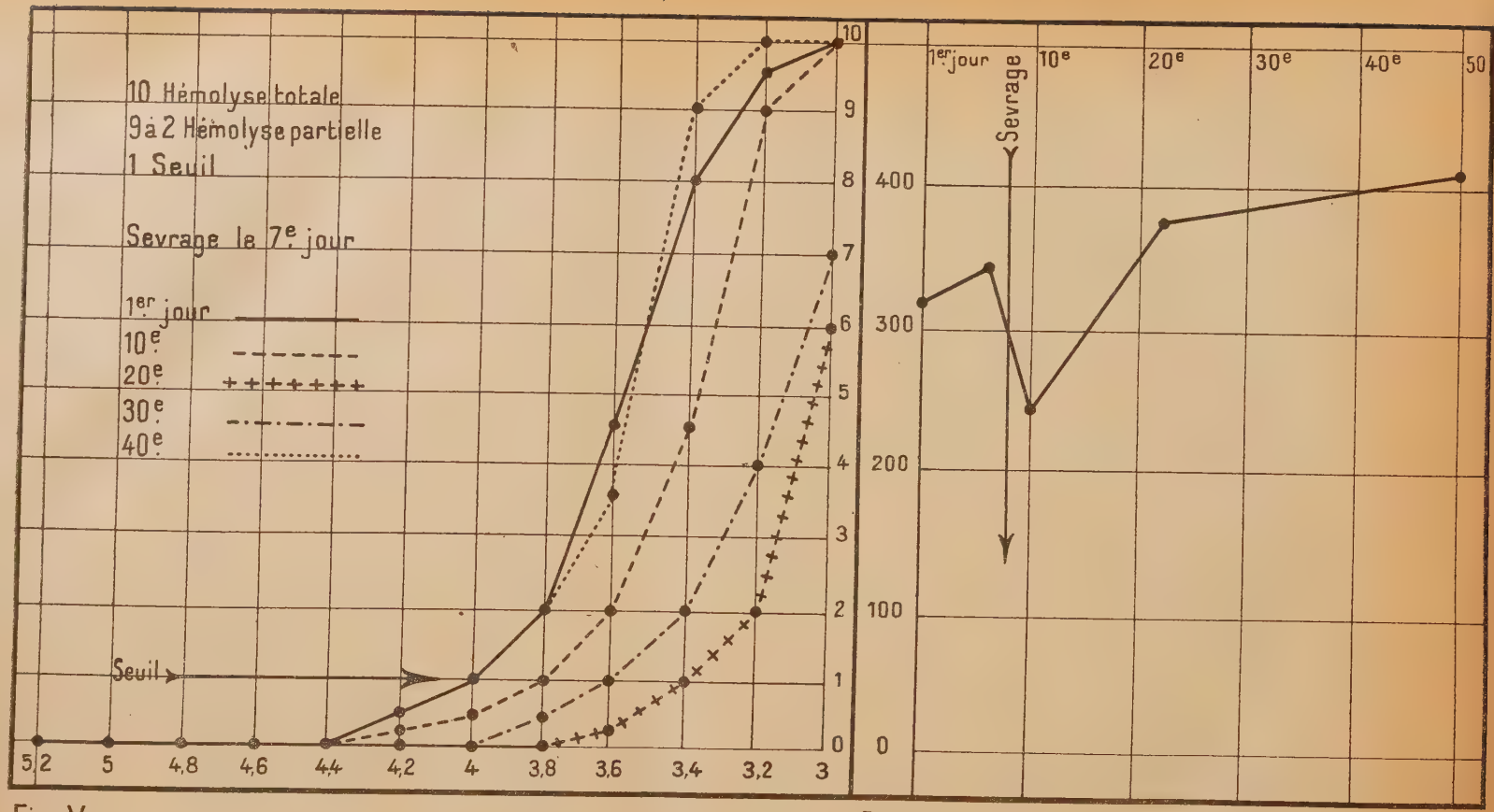

Fig.V

RÉSISTANCE GLOBULAIRE.

Fig.VI

RÉSISTANCE LEUCOCYTAIRE.

FIGURE I. — *Altérations leucocytaires.*

Préparation par étalement sur lame. — Coloration à l'hématéine-éosine. Immersion.

1. Polynucléaire neutrophile sain.
2. Premier stade d'altération ; vacuoles dans le protoplasme ; noyau grossi et déroulé.
3. Aspect réticulé et vacuolé du protoplasme ; noyau vacuolé et déroulé.
4. Leucocyte très altéré ; protoplasme et enveloppe disparus ; noyau déchiqueté.
5. Eosinophile éclaté ; granulations disséminées ; noyau déroulé et étalé.
6. Gros mononucléaire altéré.

FIGURE II. — *Altérations leucocytaires.*

Préparation en chambre humide. — Coloration au crésylblau. — Immersion.

1. Polynucléaire sain.
2. Vacuoles protoplasmiques.
3. Augmentation des vacuoles qui repoussent les granulations à la périphérie ; noyau grossi et plus déroulé.
4. Protoplasme très vacuolé ; noyau à peine coloré et vacuolé.
5. Protoplasme étalé ; membrane éclatée ; noyau incolore.
6. Moyen mononucléaire ; noyau très irrégulièrement coloré.
7. Lymphocyte sain.
8. Lymphocyte altéré, augmenté de volume ; protoplasme ramassé en une étroite bande granuleuse à la périphérie ; noyau diffus, presque totalement décoloré, réticulé avec des vacuoles.

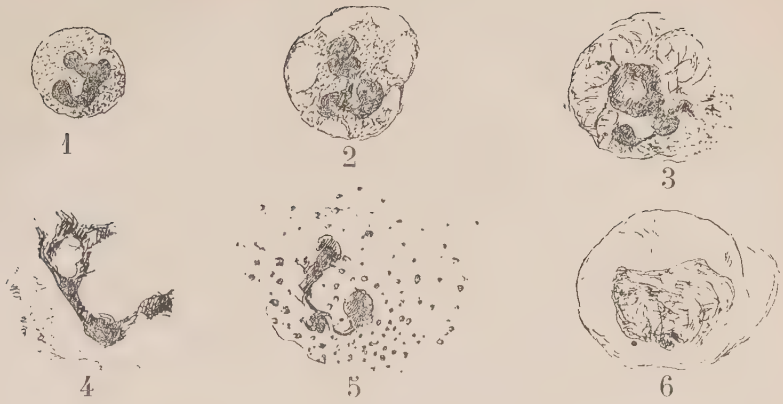

FIGURE I.

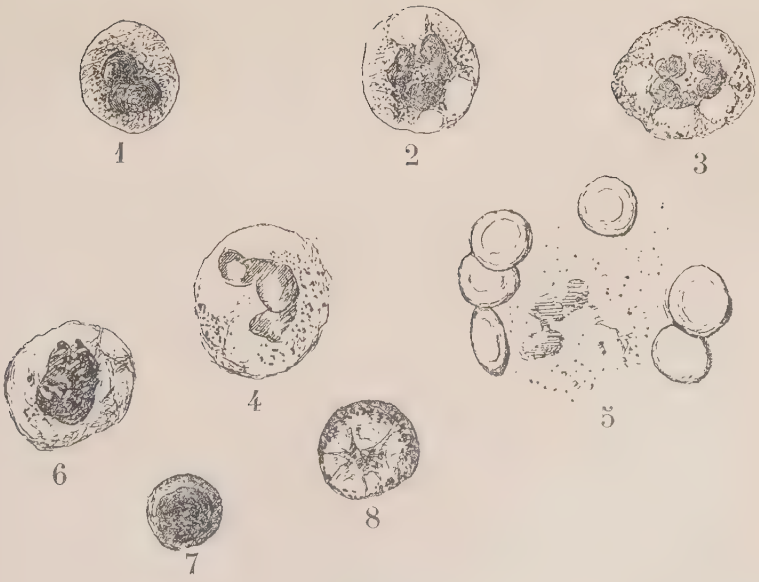

FIGURE II.

suivant la méthode d'Achard et Ramond, est toujours inférieur au chiffre initial. La régularité des résultats obtenus dans toutes les observations suivantes, à l'exception de ces deux du début, nous permet de les négliger, et de considérer comme certaine la diminution de résistance des polynucléaires pendant la période de sevrage. Ce chiffre se relève ensuite pendant la convalescence en se rapprochant de la résistance normale. Telle est la courbe générale de la résistance leucocytaire ; toutefois, on peut voir pendant la diminution, une légère élévation de cette courbe précédant la descente habituelle. La figure N° 6 est le schéma moyen de cette courbe de résistance des leucocytes polynucléaires pendant toute la durée du traitement. La courbe de résistance des mononucléaires est parallèle à celle des polynucléaires tout en lui étant inférieure comme chiffre.

Expérimentalement, nous avons étudié les variations de la formule leucocytaire et les résistances globulaires chez un chien de petite taille, que nous avons intoxiqué pendant cinq mois par la morphine à la dose de 0 gr. 20 par jour, et chez lequel la morphine a été supprimée en 6 jours. Cet animal nous a présenté les mêmes réactions leucocytaires, que celles que nous avons décrites chez nos malades, bien qu'un peu plus tardives. De même, la courbe des résistances globulaires, rouge et blanche, ont subi les mêmes fluctuations que celles de nos désintoxiqués (obs. 22, première et deuxième série des observations hématologiques).

Enfin nous avons examiné, au point de vue hématologique, deux morphinomanes chez lesquels la morphine avait été supprimée dans leur famille un et deux mois avant leur entrée au sanatorium, et qui n'ayant pas suivi de traitement de désintoxication, présentaient les nombreux troubles qui sont de règle dans ces cas (observations générales, n^{os} 37 et 38). Ces malades furent soumis au même traitement de désintoxication que les malades non sevrés. Or ils ont montré à tous point de vue des modifications analogues à celles que nous venons de décrire : hyperglobulie avec hyperleucocytose pendant les 8 premiers jours, mononucléose au 22^{e} jour avec augmentation des éosinophiles et apparition de myélocytes. Au point de vue de la résistance globulaire et leucocytaire, ils ont suivi la formule générale précédemment indiquée. Somme toute, ces malades sevrés depuis deux mois, se sont comportés au point de vue hématologique comme si la morphine avait été supprimée chez eux, seulement à l'époque du début de leur traitement de désintoxication (obs. : n° 23 et 24, première et deuxième série des observations hématologiques).

Succinctement, nous pouvons dire pour nous résumer que pendant la période de suppression, on constate : 1° Pour les *globules rouges :* une hyperglobulie ; une altération des hématies ; une augmentation de la résistance globulaire. Et pendant la convalescence un retour complet vers l'état normal.

Pour les *globules blancs*, pendant la période de suppression : une polynucléose marquée suivie de

mononucléose ; l'apparition pendant la mononucléose d'éosinophiles et de formes anormales ; des altérations leucocytaires prononcées ; la diminution de la résistance leucocytaire. Et pendant la convalescence, le retour vers l'état normal.

Et nous pouvons dès maintenant faire remarquer le parallélisme très net entre ces réactions apyrétiques de la période de désintoxication et les réactions des maladies infectieuses aiguës, qui cependant ont en plus l'élévation thermique, mais qui présentent la polynucléose pendant la période aiguë, la mononucléose avec apparition d'éosinophiles et de grands macrophages pendant la convalescence ; et aussi une augmentation de la résistance globulaire rouge et une diminution de la résistance globulaire blanche pendant l'infection avec retour vers la normale à la convalescence.

CHAPITRE II

Etude expérimentale de l'action de la morphine et de l'héroïne sur les globules sanguins

La question de l'accoutumance aux toxiques et en particulier à la morphine et à ses dérivés, est encore si obscure, que parallèlement à l'étude hématologique, nous avons entrepris de rechercher quelle était l'influence des solutions toxiques sur les hématies et sur les leucocytes des intoxiqués, avant et pendant la désintoxication.

Nous avons étudié la résistance des globules rouges des intoxiqués par la morphine ou l'héroïne en comparaison avec la résistance globulaire de l'individu sain dans les mêmes solutions. Nous avons employé, pour cette étude, deux techniques différentes, se contrôlant l'une l'autre, et nous avons toujours fait pour un même sang, cette double expérimentation.

Dans une première série d'expériences, nous mettons dans des tubes, un nombre progressivement décroissant de gouttes de solution isotonique de NaCl à 7,50 p. 1.000, et nous complétons 30 gouttes avec un certain nombre de gouttes d'une solution de morphine ou d'héroïne à 8 °/₀, que nous obtenons à ce degré de concentration au bain marie. Suivant la quantité de solution toxique ajoutée, l'isotonicité de la solution de chlorure de sodium se trouve plus ou moins détruite. Mais par un phénomène compensateur, la proportion de morphine ou d'héroïne de plus en plus grande, que renferment les gouttes ajou-

tées, rapproche cependant le mélange de l'isotonicité normale. D'ailleurs, dans le tube renfermant le plus de gouttes de solution toxique (10 gouttes pour 20 de solution de NaCl), le degré de concentration de NaCl se trouve encore à 5 pour 1.000, degré auquel l'hémolyse globulaire ne se produit pas en général, et ce fait, en particulier dans nos expériences, est confirmé par un tube témoin renfermant 20 gouttes de solution de NaCl à 7,50 pour 1.000 et 10 gouttes d'eau distillée.

Les résultats que nous avons obtenus par cette technique sont très nets. Cependant étant donné l'hyporésistance du sang des intoxiqués, étant donné les différences de concentration moléculaire des solutions de nos divers tubes, nous avons contrôlé ces résultats par une seconde technique.

Dans plusieurs solutions de NaCl à 7,50 p. 1.000, nous avons fait dissoudre la morphine et l'héroïne en diverses proportions. De la sorte, on ne peut plus reprocher à ces solutions leur différence de concentration en chlorure de sodium, seule, la concentration du toxique varie.

Nous nous sommes naturellement entourés de toutes les précautions permettant d'éliminer toute cause d'erreur, et nous croyons pouvoir affirmer que les résultats obtenus, c'est-à-dire l'hémolyse des globules rouges ne peut être attribuée qu'à une action directe des poisons sur ces éléments.

Nous exposons ici les résultats de notre expérimentation, mais nous avons jugé nécessaire pour la plus grande facilité de compréhension, de dresser les schémas que nous joignons à cette étude (fig. VII et fig. VIII).

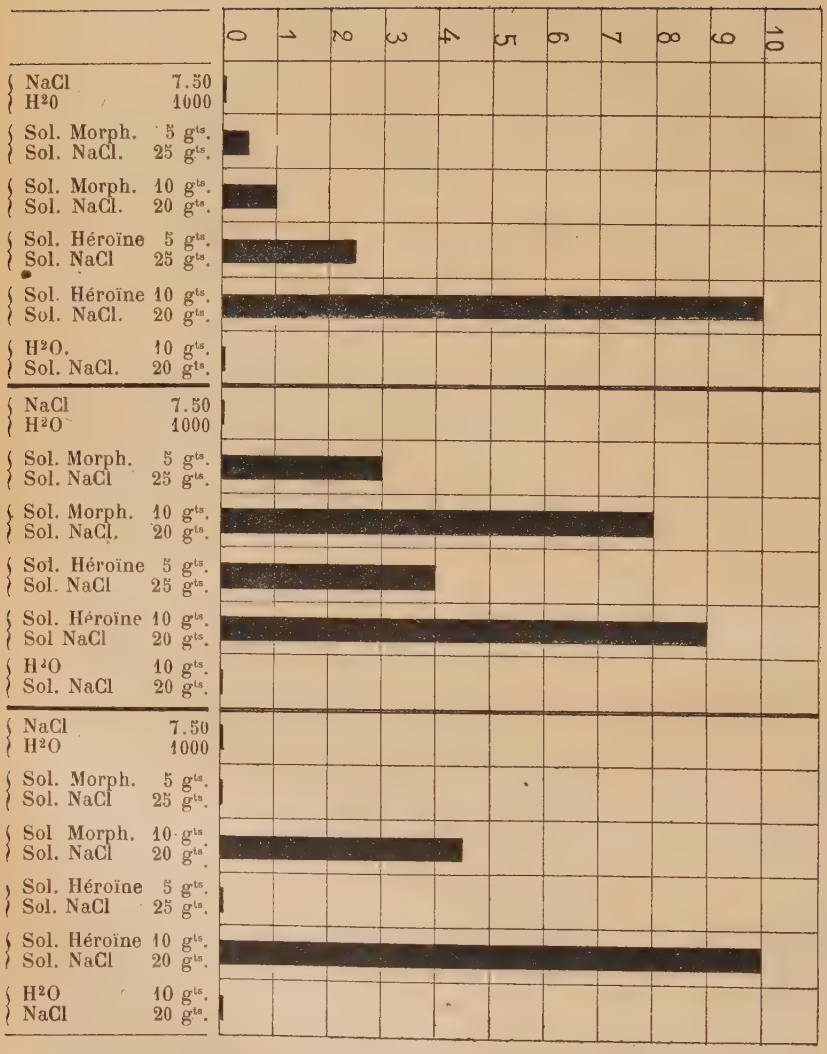

FIG. VII.

Résistance globulaire dans des solutions toxiques (1re technique).

PREMIÈRE MÉTHODE

1° Homme sain.

1er tube.	Solution NaCl à 7.50/1000		Pas d'hémolyse.
2e tube.	Morphine à 8 °/₀ Solut. NaCl	5 gouttes 25 gouttes	Hémolyse très faible.
3e tube.	Morphine à 8 °/₀ Solut. NaCl	10 gouttes 20 gouttes	Hémolyse faible.
4e tube.	Héroïne à 8 °/₀ Solut. NaCl	5 gouttes 25 gouttes	Hémolyse faible.
5e tube.	Héroïne à 8 °/₀ Solut. NaCl	10 gouttes 20 gouttes	Hémolyse totale.
6e tube.	Solution NaCl Eau distillée	20 gouttes 10 gouttes	Pas d'hémolyse.

2° Intoxiqué.

1er tube	Solut. NaCl à 7.50/1000		Pas d'hémolyse.
2e tube.	Morphine à 8 °/₀ Solut. NaCl	5 gouttes 25 gouttes	Hémolyse faible.
3e tube.	Morphine à 8 °/₀ Solut. NaCl	10 gouttes 20 gouttes	Hémolyse très forte.
4e tube.	Héroïne à 8 °/₀ Solut. NaCl	5 gouttes 25 gouttes	Hémolyse moyenne.
5e tube.	Héroïne à 8 °/₀ Solut. NaCl	10 gouttes 20 gouttes	Hémolyse totale.
6e tube.	Solut. NaCl Eau distillée	20 gouttes 10 gouttes	Pas d'hémolyse.

3° Après désintoxication.

1er tube.	Solut. NaCl à 7.50/1000		Pas d'hémolyse.
2e tube.	Solut. morph. à 8°/₀ Solut. NaCl	5 gouttes 25 gouttes	Pas d'hémolyse.
3e tube.	Solut. morph. à 8°/₀ Solut. Na Cl	10 gouttes 20 gouttes	Hémolyse moyenne.
4e tube.	Solut. héroïne à 8°/₀ Solut. NaCl	5 gouttes 25 gouttes	Pas d'hémolyse.
5e tube.	Solut. héroïne à 8°/₀ Solut. NaCl	10 gouttes 20 gouttes	Hémolyse totale.
6e tube.	Solut. NaCl. Eau distillée.	20 gouttes 10 gouttes	Pas d'hémolyse.

DEUXIÈME MÉTHODE

(30 gouttes dans chaque tube).

1° Homme sain.

1er tube.	Solut. isot. NaCl à 7.50/1000		Pas d'hémolyse.
2e tube.	Morphine. Solut. isot. NaCl	2 gr. 100 gr.	Hémolyse très faible.
3e tube.	Morphine Solut. isot. NaCl	4 gr. 100 gr.	Hémolyse faible.
4e tube.	Héroïne Solut. isot. NaCl	2 gr. 100 gr.	Hémolyse faible.
5e tube.	Héroïne Solut. isot. NaCl	4 gr. 100 gr.	Hémolyse totale.

2° Intoxiqué.

1er tube.	Solut. isot. NaCl à 7.50/1000		Pas d'hémolyse.
2e tube.	Morphine Solut. isot. NaCl	2 gr. 100 gr.	Hémolyse faible.
3e tube.	Morphine Solut. isot. NaCl	4 gr. 100 gr.	Hémolyse faible.
4e tube.	Héroïne Solut. isot. NaCl	2 gr. 100 gr.	Hémolyse très forte.
5e tube.	Héroïne Solut. isot. NaCl	4 gr. 100 gr.	Hémolyse totale.

3° Après désintoxication.

1er tube.	Solut. isot. NaCl à 7.50/1000		Pas d'hémolyse.
2e tube.	Morphine Solut. isot. NaCl	2 gr. 100 gr.	Pas d'hémolyse.
3e tube.	Morphine Solut. isot. NaCl	4 gr. 100 gr.	Hémolyse faible.
4e tube.	Héroïne Solut. isot. NaCl	2 gr. 100 gr.	Pas d'hémolyse.
5e tube.	Héroïne Solut. isot. NaCl	4 gr. 100 gr.	Hémolyse très forte.

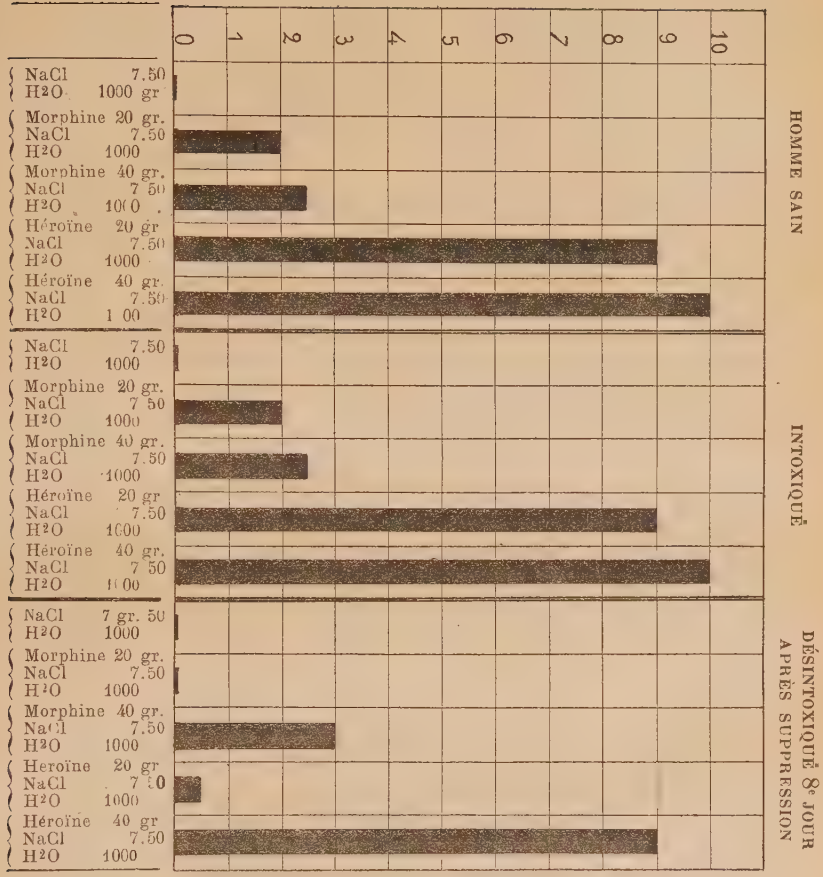

FIG. VIII.

Résistance globulaire dans des solutions toxiques (2e technique).

D'après toutes nos expériences, nous pouvons dire que les hématies d'individu sain hémolysent faiblement dans les solutions de morphine, et très fortement dans les solutions d'héroïne. Elles hémolysent davantage dans les solutions qui renferment le plus de toxique, et même totalement dans l'héroïne.

Les hématies des malades intoxiqués hémolysent toujours plus ou moins dans les solutions de morphine ou d'héroïne, mais ni plus ni moins que les hématies d'individu sain. Chez les intoxiqués par la morphine, les hématies hémolysent toujours plus dans les solutions d'héroïne que dans les solutions de morphine, et davantage dans les solutions qui renferment plus de toxique. Pour les intoxiqués par l'héroïne, on trouve des résultats différents suivant les cas ; tantôt, les hématies hémolysent plus dans les solutions de morphine, tantôt elles hémolysent plus dans les solutions d'héroïne.

Après désintoxication, le sang des morphinomanes, comme celui des héroïnomanes, hémolyse toujours plus dans les solutions d'héroïne (il faut remarquer qu'au moment de la désintoxication où nous faisons ce troisième examen, les hématies des désintoxiqués sont à leur période de plus grande résistance (voir fig. V). Cette hyper-résistance se manifeste de la même manière dans nos solutions toxiques, par une hémolyse moins forte, mais cependant parallèle à celle des autres tableaux).

En conclusion, les globules rouges des intoxiqués par la morphine ou par l'héroïne subissent dans les solutions contenant l'un ou l'autre de ces toxiques, une altération hémolytique d'intensité égale à l'altération des globules

rouges d'individus sains dans les mêmes solutions. Il ne paraît donc pas exister, pour les hématies des toxicomanes, une adaptation élective vis-à-vis de l'un ou l'autre des deux toxiques. D'autre part, pour l'individu sain, pour les morphinomanes et pour la plupart des héroïnomanes, du moins pour ceux de ces derniers dont l'intoxication est assez récente, l'héroïne est nettement plus destructive du globule rouge que la morphine.

*
* *

Parallèlement à l'étude de la résistance globulaire, nous avons recherché quelle était la résistance leucocytaire, comparativement pour l'individu sain, pour le morphinomane et pour l'héroïnomane, avant ou après la désintoxication, dans des solutions de morphine ou d'héroïne. Mais après avoir paru nous donner, tout d'abord, des résultats positifs, ces recherches, faites sur un plus grand nombre de malades, ont abouti à des données assez contradictoires. Nous ne pouvons donc pas encore publier ces résultats ; mais nous pensons que si, contrairement aux hématies, les leucocytes participent au phénomène général d'accoutumance, néanmoins d'autres facteurs encore indéterminés entrent en jeu dans la résistance que les leucocytes des intoxiqués offrent aux solutions toxiques.

OBSERVATIONS HÉMATOLOGIQUES

NUMÉRATION GLOBULAIRE ET POURCENTAGE LEUCOCYTAIRE

Observation 1

M. de P..., 59 ans. Morphine 0,80 cgr., 15 ans d'intoxication. Entrée : 20 août 1908. Suppression : 26 août.

	21 août	26 août	31 août	30 sept.
Poids :	105 kg.	99 kg. 500	102 kg. 500	104 kg 500
Par millimètre cube :				
Hématies	5.300.000	5.500.000	5.275.000	4.825.000
Leucocytes	7.500	8.900	17.300	6.820
Pourcentage :				
Espèces polynucléées	66	78	74	66
Espèces mononucléées	34	22	25	34
Polynucléaires neutrophiles	65.5	76	74	62.5
Polynucléaires éosinophiles	1	0.5	0.5	3
Polynucléaires basophiles	0	0	0	1
Formes de transition	0	2	0.5	1.5
Gros mononucléaires	5	2	6	5.5
Moyens mononucléaires	12	9.5	8	12.5
Lymphocytes	16.5	10	11	14
Myélocytes	0	0	0	0

Grosses altérations morphologiques et structurales des leucocytes au second examen le 26 août. Les polynucléaires surtout sont très altérés. Les noyaux sont rétractés, étirés, déchiquetés. La membrane d'enveloppe a éclaté, et le protoplasme diffuse à l'extérieur et souvent est à peine visible.

Dans l'urine on retrouve à cette période sous forme de cylindres et de cellules éparses des éléments polynucléés très chromatophiles et qui sont des leucocytes altérés.

1 gr. 50 albumine le 26 août qui disparaît rapidement.

Observation 2

M. S..., 53 ans. Morphine 0,10 cgr. 6 ans d'intoxication. Entrée : 9 décembre 1908. Suppression le 14 décembre.

	10 déc.	14 déc.	20 déc.	4 janv.	23 janv.
Poids :	59 kg.	53 kg.	55 kg.	61 kg.	67 kg.
Par millim. cube :					
Hématies	4 487.000	5.250.000	4.750.000	4.300.000	4.200.000
Leucocytes.....	10.450	11.600	11.450	7.300	7.000
Pourcentage :					
Espèces polynucléées	77	84.5	71.5	74	72.5
Espèces mononucl.	23	15.5	28.5	26	27.5
Polynucl. neutroph.	73	80.5	69	70	67
Polynucl. éosinoph.	3.5	0	0.5	4.5	3.5
Polynucl. basophiles	0.5	0	0	0.5	0
Formes de transition	1.5	3.5	1 5	1	1
Gros mononucl.....	4	2	8.5	7	6.5
Moyens mononucl..	6.5	5	7.5	6	7
Lymphocytes	11	9	13	11	15
Myélocytes.....	0	0	0	0	0

Nombreux macrocytes et microcytes surtout dans les 2e et 3e examens. Grosses altérations des polynucléaires et aussi des mononucléaires. Les gros mononucléaires ont perdu leur chromatophilie, les moyens mononucléaires ont un protoplasme vacuolé et réticulé ; leur noyau est très inégalement coloré, souvent vacuolé.

Disparition totale des éosinophiles le jour du sevrage ; crise éosinophilique très nette le 4 janvier.

0 gr. 75 d'albumine, le 16 décembre qui disparaît le 21 décembre.

Observation 3

M. A. S .., 44 ans. Héroïne 0 gr. 40 cgr. 3 ans d'intoxication. Entrée : 29 décembre 1908. Suppression : 2 janvier 1909.

	30 déc.	3 janv.	10 janv.	27 janv.
Poids :	85 kg. 500	82 kg 500	86 kg 500	90 kg 300
Par millimètre cube :				
Hématies	5.465.000	6.472.000	5.400.000	5.200.000
Leucocytes	6.563	12.700	12.000	5.400
Pourcentage :				
Espèces polynucléées	70	81	60	76
Espèces mononucléées	30	19	40	24
Polynucléaires neutrophiles	69	80.5	57	72
Polynucléaires éosinophiles	0.5	0.5	1	1.5
Polynucléaires basophiles	0	0	0	0
Formes de transition	2	1	2	2.5
Gros mononucléaires	5	2	9.5	5.5
Moyens mononucléaires	8.5	5	12	7
Lymphocytes	15	11	18.5	11
Myélocytes	0	0	0	0

Mêmes altérations leucocytaires précédemment décrites.
0 gr. 25 d'albumine le 3 janvier.
Disparition totale, le 5 janvier.

Observation 4

M. G. de L..., 24 ans. Morphine 1 gr. 20. Cocaïne 2 gr. Intoxication de 3 ans. Entrée : 5 janvier 1909. Suppression : 12 janvier.

	6 janv.	14 janv.	20 janv.	7 fév.	4 mars
Poids :	61 kg.	60 kg.	63 kg. 500	70 kg. 500	78 kg.
Par millim. cube :					
Hématies	5.487.000	5.900.000	6.150.000	5.450.000	5.455.000
Leucocytes	12.000	10.900	16.200	8.750	8.375
Pourcentage :					
Espèces polynucl...	72.5	81.5	76.5	63	72
Espèces mononucl..	27.5	18.5	23.5	37	28
Polynucl. neutroph.	69	77.5	72	56	70
Polynucl. éosinoph.	2	0.5	2	4.5	1
Polynucl. basophiles	0	0	0	0.5	0
Formes de transition	1.5	3.5	2.5	2	1.5
Gros mononucl.....	7	4.5	6	9	7.5
Moyens mononucl..	9	6.5	8.5	12	9.5
Lymphocytes.....	11.5	7.5	8	16	10.5
Myélocytes.....	0	0	1	0	0

Les globules rouges, normaux au premier examen, présentent le 14 janvier des déformations très nettes, portant sur la dimension et sur la forme : macrocytes, microcytes et poïkilocytes.

Les globules blancs ont aussi subi de grosses altérations atteignant surtout les polynucléaires et les gros mononucléaires.

Il faut signaler la présence d'un myélocyte éosinophile au 3e examen, le 20 janvier.

Le 4 mars le sang est absolument normal.

2 gr. 75 d'albumine le 14 janvier. Disparition totale le 21 janvier.

Observation 5

Mme V..., 35 ans. Morphine 0 gr. 30 cent. Intoxication de 12 ans. Entrée : 16 février 1909. Suppression : 23 février.

	17 février.	24 février.	3 mars.	17 mars.
Poids :	54 kg.	48 kg. 500	52 kg. 300	56 kg.
Par millimètre cube :				
Hématies	5.175.000	5.530.000	5.160.000	4.925.000
Leucocytes	9.125	16.500	10.875	9.125
Pourcentage :				
Espèces polynucléées	70	91.5	62.5	67
Espèces mononucléées	30	8.5	37.5	33
Polynucléaires neutrophiles	66	91.5	56.5	63
Polynucléaires éosinophiles	3	0	0.5	1.5
Polynucléaires basophiles	0	0	2	1
Formes de transition	1	0.5	3.5	1.4
Gros mononucléaires	4.5	1.5	7.5	11.6
Moyens mononucléaires	7.5	3.5	11	5.5
Lymphocytes	18	3	18	15
Myélocytes	0	0	1	1

Mêmes altérations décrites précédemment au moment du sevrage. Mais il faut signaler, au troisième examen, l'apparition de mastzellen et de myélocytes à granulations très nettes et abondantes. Les lymphocytes et les moyens mononucléaires ont aussi à cette période une tendance à la granulation, qui disparaît totalement au 4e examen bien qu'on trouve encore des myélocytes dans les préparations.

Nuage d'albumine le 24 février, qui disparaît le 26 février.

Observation 6

Mme C..., 31 ans. Héroïne 0 gr. 50. Intoxication de 4 ans. Entrée : 14 avril 1909. Suppression : 23 avril.

	18 avril.	27 avril.	5 mai.	17 juin.
Poids	62 kg.	59 kg. 700	61 kg.	66 kg. 300
Par millimètre cube :				
Hématies	5.250.000	5.000 000	5.475.000	4.500.000
Leucocytes	10.250	8.330	14.830	10.750
Pourcentage :				
Espèces polynucléées	68.5	84.5	65.5	57.5
Espèces mononucléées	31.5	15.5	34.5	42.5
Polynucl. neutrophiles	66.5	81.5	55	54
Polynucl. éosinophiles	1.5	0.5	3.5	1.5
Polynucl. basophiles	0	0	1	0
Formes de transition	2	2.5	6	1.5
Gros mononucléaires	8.5	6	9.5	6
Moyens mononucléaires	8	5.5	9.5	17
Lymphocytes	13.5	4	15	20
Myélocytes	0	0	0.5	0

24 avril : 1 gr. 50 d'albumine qui disparaît totalement le 2 mai.

Observation 7

Mme R..., 38 ans. Héroïne 0,40 cgr. 4 ans d'intoxication. Entrée : 27 avril 1909. Suppression : 7 mai.

	3 mai.	10 mai.	11 juin.	2 juillet.
Poids :	56 kg. 500	49 kg. 300	62 kg.	65 kg. 700
Par millimètre cube :				
Hématies	4.757.500	5.900.000	5.150.000	4.600.000
Leucocytes	5.750	16.300	11.250	6.700
Pourcentage :				
Espèces polynucléées	61	76.5	57.5	60.5
Espèces mononucléées	39	23.5	42.5	39.5
Polynucl. neutrophiles	57	71	54.5	53
Polynucl. éosinophiles	2	1	1	3.5
Polynucl. basophiles	0.5	0	0	0.5
Formes de transition	1.5	4.5	1.5	3.5
Gros mononucléaires	7	5	12.5	9
Moyens mononucléaires	13	8	14	12
Lymphocytes	19	10.5	14.5	18.5
Myélocytes	0	0	2	0

Très forte leucocytose et bonne réaction sanguine.

11 mai : 0 gr. 80 d'albumine. 15 mai : disparition de l'albumine.

Observation 8.

M. Bl..., 55 ans. Héroïne 0 gr. 60. Intoxication de 4 ans. Entrée : 14 mai 1910. Suppression : 23 mai.

	17 mai.	24 mai.	12 juin.	8 juillet.
Poids :	47 kg.	45 kg. 300	52 kg. 200	57 kg. 700
Par millimètre cube :				
Hématies	5.860.000	6.442.000	5.991.000	4.930.000
Leucocytes	14.375	22.700	15.250	9.460
Pourcentage :				
Espèces polynucléées	61	83	71.5	63
Espèces mononucléées	39	17	28.5	37
Polynucl. neutrophiles	58	77.5	69	58
Polynucl. éosinophiles	2	0.5	0.5	2.5
Polynucl. basophiles	0	0	1	0.5
Formes de transition	1	5	1.5	2
Gros mononucléaires	8	2.5	5	7
Moyens mononucléaires	13	5	11.5	14
Lymphocytes	18	9	9.5	15
Myélocytes	0	0.5	2	1

24 mai : 0 gr. 25 d'albumine. 27 mai : disparition de l'albumine.

Observation 9

M. J .., 53 ans. Morphine, 0 gr. 25. Intoxication de 14 ans. Entrée : 1er juin. Suppression : 7 juin.

	6 juin.	10 juin.	13 juin.	27 juin.	12 juillet.
Poids :	66 kg. 200	60 kg.	64 kg. 200	66 kg. 300	65 kg. 800
Par millim. cube :					
Hématies.....	5.380.000	6.361.500	5.400 000	5.830.000	5.300.000
Leucocytes.....	5.750	8.250	8.500	7.700	8.200
Pourcentage :					
Espèces polynucl...	67	68	76.5	71	73
Espèces mononucl..	33	32	23.5	29	27
Polynucl. neutroph.	62	66.5	73.5	68.5	70
Polynucl. éosinoph.	1.5	0.5	1.5	0.5	1
Polynucl. basophiles	0	0	2	2	1
Formes de transition	4	1	0.5	1	1
Gros mononucl....	9	5	4.5	10.5	8
Moyens mononucl..	13	14	9.5	9.5	7·5
Lymphocytes.....	10.5	12	4.5	7	11
Myélocytes.....	0	1	4	1	0.5

Très faible réaction sanguine. Ce malade, atteint de paludisme, n'a presque pas fait de leucocytose au moment de son sevrage. D'autre part, on voit combien dans le pourcentage sont faibles la polynucléose du début et la mononucléose qui suit, et on peut constater aussi, par le poids, combien la réaction générale de l'organisme a été faible.

8 juin : Nuage d'albumine qui disparaît dans les jours suivants.

Observation 10

M. J. de R..., 22 ans. Morphine 0 gr. 50. Intoxication de 1 an. Entrée : 18 juin 1909. Suppression : 25 juin.

	19 juin.	26 juin.	2 juillet.	13 août.
Poids :	42 kg. 500	43 kg. 500	44 kg.	54 kg. 200
Par millimètre cube :				
Hématies	4.860.000	6.312.000	5.300.000	5.150.000
Leucocytes	7.250	16.750	8.500	10.000
Pourcentage :				
Espèces polynucléées	50	80	48	50
Espèces mononucléées	50	20	52	50
Polynucl. neutrophiles	46	78	44.5	46
Polynucl. éosinophiles	3.5	0	4	4.5
Polynucl. basophiles	0.5	1	0	0
Formes de transition	0.5	0	0	0.5
Gros mononucléaires	10	5.5	5	8
Moyens mononucléaires	21	5.5	26.5	17.5
Lymphocytes	18.5	10	19	23.5
Myélocytes	0	0	1	0

Le fait principal à noter dans cette observation est l'augmentation de poids pendant la diminution : preuve très nette que l'ascension du nombre des hématies à cette période, n'est pas entièrement due à la déshydratation de l'organisme par les purgatifs ; là en effet le malade, au contraire, prend du poids et s'hydrate et cependant malgré cette hydratation, les numérations des hématies montrent un écart de 1,500,000 en faveur de la seconde.

26 juin : 0 g. 25 d'albumine qui disparaît dans les jours suivants.

Observation 11

M. H..., 41 ans. Morphine 2 grammes. Intoxication de 4 ans. Entrée : 1er juillet. Suppression : 7 juillet.

	2 juillet.	8 juillet.	13 juillet.	26 juillet.	10 août.
Poids :	58 kg.	53 kg. 500	56 kg.	58 kg. 500	63 kg.
Par millim. cube :					
Hématies.....	5.500.000	6.100.000	5.900.000	5.600.000	5.400.000
Leucocytes.....	8.250	18.200	5.625	8.250	8.770
Pourcentage :					
Espèces polynucl....	66	94	84	79.5	70.5
Espèces mononucl..	34	6	16	20.5	29.5
Polynucl. neutroph.	64.5	94	77	73.5	67
Polynucl. éosinoph.	1.5	0	1.5	2.5	2.5
Polynucl. basophiles	0	0	0	0.5	0.5
Formes de transition	0	0	5.5	3	1
Gros mononucl.....	5	2.5	2	8.5	2.5
Moyens mononucl..	8.5	2.5	2	2.5	7.5
Lymphocytes.....	20.5	0.5	10.6	9.5	19
Myélocytes.....	0	0.5	1	0	0

Très bonne réaction sanguine. Ce malade a présenté dans de fortes proportions au moment du sevrage les altérations leucocytaires que nous avons déjà décrites.

8 juillet : 0 gr. 80 d'albumine qui disparaît le 15 juillet.

Observation 12

M. L. Bl..., 30 ans. Héroïne 3 grammes. Intoxication de 4 ans. Entrée : 8 février 1910. Suppression : 16 février.

	10 févr.	16 févr.	20 févr.	4 mars.	13 mars.
Poids :	88 kg. 500	84 kg. 500	78 kg. 500	85 kg.	89 kg. 500
Par millim. cube :					
Hématies.....	5.825.000	6.650.000	7.543.000	6.800.000	5 200.000
Leucocytes.....	7.750	9.500	18.000	16.000	8.300
Pourcentage :					
Espèces polynucl...	70	78.5	72	57	66
Espèces mononucl..	30	21.5	28	43	34
Polynucl. neutroph.	68.5	73	66.5	52	62
Polynucl. éosinoph.	1	2	0.5	1.5	2.5
Polynucl. basophiles	0	0	0	0.5	0
Formes de transition	0.5	3.5	5	3	1.5
Gros mononucl.....	2	2	5	2 5	5.5
Moyens mononucl.,	8	9	7.5	17	10
Lymphocytes.....	20	10.5	15	23.5	18.5
Myélocytes.....	0	0	0.5	0	0

L'hyperglobulie de la période d'intoxication est très nette chez ce malade, et atteint un maximum très élevé le 20 février. L'hyperleucocytose de la période de sevrage est aussi très marquée. D'autre part, la polynucléose des premiers jours de suppression et la mononucléose qui suit, indiquent une bonne réaction sanguine.

Albuminurie pendant le sevrage.

Observation 13

Mme R .., 48 ans. Récidive. Morphine 0 gr. 30. Intoxication de 20 ans. Entrée : 5 avril 1910. Suppression : 13 avril.

	6 avril.	16 avril.	25 avril.	29 mai.
Poids :	56 kg.	52 kg. 300	54 kg. 200	59 kg.
Pourcentage :				
Espèces polynucléées	73.5	84	83	65
Espèces mononucléées	26.5	16	17	25
Polynucl. neutrophiles	70	84	76.5	56
Polynucl. éosinophiles	2	0	2.5	2
Polynucl. basophiles	0	0	2	1
Formes de transition	1.5	0	2	6
Gros mononucléaires	7	1.5	3	5
Moyens mononucléaires	9.5	7	4	18
Lymphocytes	10	7.5	9	12
Myélocytes	0	0	1	0

Albuminurie légère pendant le sevrage.

Observation 14

M. J. A..., 29 ans. Morphine 1 gramme. Intoxication de 6 ans. Récidive. Entrée : 27 avril 1910. Suppression : 4 mai.

	28 avril.	7 mai.	12 mai.	23 mai.	15 août
Poids :	63 kg.	57 kg.	60 kg.	64 kg.	76 kg. 500
Par millim. cube :					
Hématies.....	5.200.000	6.500.000	6.200.000	5.300.000	5.100.000
Leucocytes.....	9.500	14.800	9.250	8.700	7.300
Pourcentage :					
Espèces polynucl...	64.5	80.5	64	68.5	75.5
Espèces mononucl..	35.5	19.5	36	31.5	24.5
Polynucl. neutroph.	59.5	69	57	61.5	70
Polynucl. éosinoph.	2	0	1.5	2	0.5
Polynucl. basophiles	0	0	1.5	2	0
Formes de transition	3	1.5	4	2	5
Gros mononucl.....	4	3	3.5	3	2
Moyens mononucl..	16	10	9	15.5	9
Lymphocytes.....	15.5	6.5	25	14	13.5
Myélocytes.....	0	0	0	0	0

Bonne réaction sanguine. Forte augmentation de poids.

5 mai : Albumine : 12 grammes (analyse quantitative).
6 — : — : 8 — —
7 — : — : 4 — (Esbach).
8 — : — : 1 — —
9 — : — : 0 gr. 25 —
13 — : Disparition totale de l'albuminurie.

Observation 15

M. B..., 42 ans. Morphine 0 gr. 30. Intoxication de 14 ans. Alcoolisme. Entrée : 15 mai 1910. Suppression : 21 mai.

	16 mai.	24 mai.	5 juillet.
Poids :	57 kg.	56 kg. 800	58 kg. 500
Pourcentage :			
Espèces polynucléées.....	66	66	70.5
Espèces mononucléées.....	34	34	29.5
Polynucl. neutrophiles.....	61	63	69
Polynucl. éosinophiles.....	1.5	0.5	0
Polynucl. basophiles.....	0.5	0	0
Formes de transition.....	3	2.5	1.5
Gros mononucléaires.....	1.5	6	1.5
Moyens mononucléaires.....	11.5	14	5
Lymphocytes.....	21	14	23
Myélocytes.....	0	0	0

Faible réaction leucocytaire, qui coïncide d'ailleurs avec une faible réaction générale de l'organisme, qui ne reprend pas de poids. Le malade faisait quotidiennement de gros abus d'alcool.

Faible albuminurie pendant le sevrage.

Observation 16

Mme D..., 37 ans. Extrait thébaïque 1 gramme. Intoxication de 1 an. Suppression : 9 juin.

	1er juin.	15 juin.	5 juillet.
Poids :	72 kg.	70 kg. 500	72 kg. 500
Par millimètre cube :			
Hématies	4.800.000	5.300.000	4.550.000
Leucocytes	8.300	11.500	9.400
Pourcentage :			
Espèces polynucléées	63	71.5	68.5
Espèces mononucléées	37	28.5	31.5
Polynucléaires neutrophiles	60	67	64
Polynucléaires éosinophiles	0	0	1
Polynucléaires basophiles	0	0	0
Formes de transition	3	4.5	3 5
Gros mononucléaires	3	2	0.5
Moyens mononucléaires	13	10.5	10.5
Lymphocytes	21	16	20.5
Myélocytes	0	0	0

Cette opiomane a fait en tous points, et d'une façon aussi nette que des morphinomanes fortement intoxiqués, toutes les réactions sanguines de la phase de suppression.

Hyperglobulie, hyperleucocytose. Polynucléose du début, mononucléose de la convalescence. Apparition d'éosinophiles. Ses résistances rouge et blanche ont suivi la réaction normale. Nous avons trouvé les mêmes formes leucocytaires altérées. Enfin elle a eu pendant son sevrage une albuminurie légère, 0 gr. 15 environ pendant deux jours.

Observation 17

M. B. C..., 37 ans. Morphine 1 gr. 50. Intoxication de 8 ans. Entrée : 21 juillet 1910. Suppression : 28 juillet.

	24 juillet.	2 août.	24 août.
Poids :	59 kg. 300	50 kg.	64 kg. 500
Pourcentage :			
Espèces polynucléées.....	57	65	70
Espèces mononucléées.....	43	35	30
Polynucléaires neutrophiles.....	53	62.5	66
Polynucléaires éosinophiles.....	0	0	1
Polynucléaires basophiles.....	0	0	0
Formes de transition.....	4	2.5	3
Gros mononucléaires.....	3	0	3
Moyens mononucléaires.....	17	15.5	12
Lymphocytes.....	23	19.5	15
Myélocytes.....	0	0	0

Au 3e examen hématologique le 24 août, 22 jours après la suppression, la réaction leucocytaire de ce malade n'est pas encore terminée ainsi que le montre les chiffres du pourcentage.

Albuminurie légère pendant le sevrage.

Observation 18

M. D..., 42 ans. Héroïne 0 gr. 20. Intoxication de 2 ans. Entrée : 16 août 1910. Suppression : 21 août.

	16 août.	24 août.	16 sept.
Poids :	71 kg. 200	67 kg.	74 kg.
Pourcentage :			
Espèces polynucléées.....	56	69	61
Espèces mononucléées.....	44	31	39
Polynucléaires neutrophiles....	48	64	50
Polynucléaires éosinophiles.....	3	0	5
Polynucléaires basophiles.....	1	0	1
Formes de transition.....	4	4	5
Gros mononucléaires.....	3	1.5	7
Moyens mononucléaires.....	16,5	13.5	15
Lymphocytes.....	24.5	16	17
Myélocytes.....	0	0	0

Il faut signaler chez ce malade, au deuxième examen de sang, une vacuolisation protoplasmique intense des leucocytes. Cependant leurs membranes d'enveloppe sont nettes, et les altérations dégénératives ne paraissent pas plus abondantes que chez les autres intoxiqués.

Albuminurie : 0 gr. 60, le jour du sevrage, et disparition dans les jours suivants.

Observation 19

Mme G..., 52 ans. Morphine 1 gramme. Intoxication de 15 ans. Entrée : 20 décembre 1910. Suppression : 28 décembre.

	21 déc.	27 déc.	3 janv.	23 fév.
Pourcentage :				
Espèces polynucléées	55	78.5	62.5	65
Espèces mononucléées	45	21.5	37.5	35
Polynucléaires neutrophiles	49.5	75.5	60	53
Polynucléaires éosinophiles	2	0.5	0.5	1.5
Polynucléaires basophiles	0	0	0	0
Formes de transition	3.5	2.5	2	12
Gros mononucléaires	7.5	0.5	7	1
Moyens mononucléaires	13	8	18	16
Lymphocytes	24.5	13	12.3	17
Myélocytes	0	0	0	0

0 gr. 40 d'albumine pendant le sevrage, et disparition de cette albumine quelques jours après.

Observation 20

M. H..., 43 ans. Morphine 1 gr. 50. Intoxication de 2 ans. Entrée : 3 janvier 1911. Suppression : 12 janvier.

	8 janvier.	16 janvier.	12 février.
Poids :	50 kg. 300	48 kg.	64 kg. 800
Par millimètre cube :			
Hématies	3.000.000	4.950.000	4.600.000
Leucocytes	14.000	19.500	14.400
Pourcentage :			
Espèces polynucléées	79	87.5	73.5
Espèces mononucléées	21	12.5	26.5
Polynucléaires neutrophiles	75	80	66.5
Polynucléaires éosinophiles	2.5	4	3
Polynucléaires basophiles	0	0.5	0
Formes de transition	1.5	3	3.5
Gros mononucléaires	3	0.5	1.5
Moyens mononucléaires	7.5	4	11
Lymphocytes	10.5	10.5	14
Myélocytes	0	0	0

Il faut remarquer chez ce malade l'hypoglobulie de l'intoxication, due à des abcès abondants. On voit néanmoins que malgré ces abcès, et les perturbations sanguines qu'ils avaient entraînées, la réaction hématologique de ce malade a été en tous points semblable à celle des autres désintoxiqués sans abcès.

1 gr. 30 d'albumine le 13 janvier, et disparition totale de cette albumine le 19 janvier.

Observation 21

M. J. D. . ., 20 ans. Héroïne 3 grammes. Intoxication de 8 mois. Entrée : 2 mars 1911. Suppression : 12 mars.

	5 mars.	11 mars.	17 mars.	30 avril.
Poids :	62 kg. 500	59 kg.	57 kg.	72 kg.
Par millimètre cube :				
Hématies	4.012.500	»	5 912.000	4.200.000
Leucocytes	5.500	»	14.200	9.300
Pourcentage :				
Espèces polynucléées	67	67.5	73.5	68.5
Espèces mononucléées	33	32.5	26.5	31.5
Polynucl. neutrophiles	59	59	70.5	62.5
Polynucl. éosinophiles	5	3.5	1	2.5
Polynucl. basophiles	0	0	0.5	0.5
Formes de transition	3	5	2	3
Gros mononucléaires	3.5	5	2	6
Moyens mononucléaires	8.5	13	8	12.5
Lymphocytes	21	14.5	14	13
Myélocytes	0	0	2	0

(Nous donnons plus loin, *in extenso*, toute cette observation hématologique, que nous considérons comme le type des bonnes réactions sanguines de la désintoxication).

Observation 22 (Expérimentale).

Chien : 5 mois d'intoxication. 0 gr. 20 morphine.

	5 j. av. suppress.	6 j. ap. suppress.	25e j. ap. suppress.	40e j. ap. suppress.
Pourcentage :				
Espèces polynucléées.....	81.5	80.5	89	79
Espèces mononucléées.....	18.5	19.5	11	21
Polynucl. neutrophiles.....	70	77.5	83	76 5
Polynucl. éosinophiles.....	0.5	0.5	3	0.5
Polynucl. basophiles.....	4	0	0	0
Formes de transition.....	7	2.5	3	2
Gros mononucléaires.....	1.5	2	1	1
Moyens mononucléaires.....	6	6	2	6
Lymphocytes.....	9	11.5	8	4
Myélocytes.....	2	0	0	0

Cette observation expérimentale nous donne des résultats semblables à ceux que nous trouvons chez les désintoxiqués par la méthode rapide. Cependant il faut remarquer : d'abord la faiblesse de la réaction qui peut s'expliquer par la petite intoxication de l'animal ; ensuite, la lenteur de cette réaction. Il est certain que nous ne pouvons pas comparer, d'une façon absolue, les modifications de ce sang d'origine différente, aux modifications du sang humain. Mais il faut dire aussi que cet animal n'a jamais subi la moindre désintoxication, et n'a pris ni purgatifs, ni calomel ; et peut-être faut-il voir dans ce fait l'explication de la lenteur des modifications de la formule sanguine.

OBSERVATION 23. — *Suppression lente un mois avant son entrée au Sanatorium.*

M. G. F. ., 23 ans. 0 gr. 40 morphine. Intoxication d'un an. Sevré depuis un mois à son entrée le 28 janvier 1911.

	28 janvier.	6 février.	20 février.
	—	—	—
POIDS :	71 kg. 300	71 kg. 300	72 kg. 200
Pourcentage :			
Espèces polynucléées.....	73	78	59
Espèces mononucléées.....	27	22	41
Polynucl. neutrophiles.....	69	76	54
Polynucl. éosinophiles	0.5	0	3
Polynucl. basophiles.....	0.5	0	0
Formes de transition.....	3	2	2
Gros mononucléaires.....	1.5	3	2
Moyens mononucléaires.....	13.5	10	10.5
Lymphocytes.....	12	9	22
Myélocytes.....	0	0	6.5

Nous remarquons dans cette observation une variation numérique, absolument semblable, pour toutes les espèces leucocytaires, à celle qu'on observe dans la suppression rapide. Pendant la polynucléose, nous n'avons pas remarqué d'altérations globulaires aussi intenses que dans le sevrage rapide, et nous n'avons pas trouvé d'albumine dans l'urine. Mais il faut signaler aussi la lenteur de réaction générale de l'organisme, qui n'a repris que très peu de poids et cela seulement plusieurs semaines après le début du traitement (V. l'observation clinique n° 38).

OBSERVATION 24. — *Suppression brusque sans désintoxication 15 jours avant l'entrée au Sanatorium.*

M. de B . ., 28 ans, a pris de l'opium pendant un an à la dose de 0 gr. 20 par jour d'extrait thébaïque, pour combattre un état de dépression physique et morale contre lequel il lutte depuis l'âge de 20 ans par des excitants : alcool, café, tabac.

Dans une phase de dépression plus intense, il veut s'empoisonner. et prend une dose très forte d'extrait thébaïque (il l'évalue à 2 grammes environ). Mais il a presqu'aussitôt des nausées et des vomissements, et n'absorbe en réalité qu'une faible quantité d'opium, mais cependant suffisante pour créer une intoxication aiguë caractérisée par de la somnolence pendant 48 heures, de la faiblesse du pouls et un état lipothymique, même un peu syncopal au début. Le docteur qui le soigne le sèvre brusquement. Le sevrage ne s'accompagne pas de phénomènes de désintoxication bien marqués, pas même de diarrhée ; il a quelques sueurs, des nausées, de l'inappétence, de la faiblesse générale, et une augmentation de son état de dépression morale.

Il entre au Sanatorium 15 jours après cette tentative, et ne présente à ce moment aucune manifestation de désintoxication, sauf l'asthénie physique et la dépression morale. Il suit le traitement de désintoxication : purgatifs, calomel, bains de lumière, etc.

Peu à peu son état se relève progressivement. Il prend du poids, 500 grammes par semaine ; son asthénie physique disparaît complètement après quelques semaines. Sa dépression morale s'améliore beaucoup.

Pourcentage leucocytaire.

	Jour de l'arrivée.	15e jour après.
Polynucléaires neutrophiles.....	54	61
Polynucléaires éosinophiles.....	7.5	2
Polynucléaires basophiles.....	0	0.5
Formes de transition.....	3.5	1
Gros mononucléaires.....	4	1
Moyens mononucléaires.....	10	5
Lymphocytes	21	25
Myélocytes.....	0	4.5
	100	100

On est frappé dans le pourcentage de l'arrivée par la forte proportion d'éosinophiles.

Dans la seconde formule, les polynucléaires sont en nombre à peu près égal au nombre de la première, 63 au lieu de 61,5, mais on constate la disparition des éosinophiles. Les mononucléaires, en totalité, restent égaux à ceux du dernier examen. Mais une myélocytose marquée est apparue, réaction postérieure à la crise éosinophilique.

Si nous rapprochons ces examens de nos formules précédentes, nous voyons que ce malade, 15 jours après sa suppression brusque, se trouve en crise éosinophilique et en mononucléose, et que, par la suite, il continue cette réaction par de la myélocytose qui persiste le 30e jour après son sevrage, et semble de ce fait un peu en retard sur les réactions de la désintoxication rapide.

RÉSISTANCES GLOBULAIRES.

(Ces observations portent le numéro de l'observation du pourcentage du même sang).

---

§ 1. — **Résistance des hématies** (1).

Observation 12

M. L. B... Héroïne 3 grammes. Intoxication de 4 ans.
Entrée : 8 février. Suppression : 16 février.

	10 fév.	16 fév.	20 fév.	4 mars.	13 mars.
	—	—	—	—	—
Hémolyse totale.....	0.38	0.34	0.32	0.36	0.40
Seuil de l'hémolyse.....	0.48	0.46	0.40	0.44	0.48

---

(1) Pour toutes ces résistances globulaires, nous nous sommes toujours servi des mêmes solutions, préparées en quantité et à l'avance par nous-mêmes. Nous avons en plus, pour comparaison, étudié la résistance d'individus sains dans ces mêmes solutions :

1° Homme de 56 ans.

Hémolyse totale.....	0 30
Seuil de l'hémolyse..	0.38

2° Homme de 20 ans.

Hémolyse totale.....	0.30
Seuil de l'hémolyse..	0.36

Observation 13

Mme R . Morphine 0 gr. 30. Intoxication de 20 ans.
Entrée : 5 avril. Suppression : 13 avril.

	6 avril.	16 avril.	25 avril.	29 mai.
Hémolyse totale	0.38	0.34	0.30	0.34
Seuil de l'hémolyse	0.44	0.40	0.38	0.42

Observation 14

M. J. A... Morphine 1 gramme. Intoxication de 6 ans.
Entrée : 28 avril. Suppression : 4 mai.

	28 avril.	7 mai.	12 mai.	23 mai.	15 août.
Hémolyse totale	0.32	0.30	0.26	0.28	0.34
Seuil de l'hémolyse	0.40	0.38	0.32	0.34	0.40

Observation 16

Mme D... Extrait thébaïque 1 gramme. Intoxication de 1 an.
Suppression : 9 juin.

	1er juin.	17 juin.	5 juillet.
Hémolyse totale	0.34	0.26	0.32
Seuil de l'hémolyse	0.42	0.34	0.40

Observation 17

M. B. C... Morphine 1 gr. 50. Intoxication de 8 ans.
Entrée : 21 juillet Suppression : 28 juillet.

	24 juillet.	2 août.	24 août.
Hémolyse totale	0.32	0.30	0.32
Seuil de l'hémolyse	0.40	0.36	0.38

Observation 18

M. A. D... Héroïné 0 gr. 20. Intoxication de 2 ans.
Entrée : 16 août. Suppression : 21 août.

	16 août.	24 août.	16 septembre
Hémolyse totale.....	0.30	0.28	0.30
Seuil de l'hémolyse.....	0.40	0.36	0.38

Observation 21

M. J. D... Héroïne 3 grammes. Intoxication de 8 mois.
Entrée : 2 mars. Suppression : 12 mars.

	5 mars.	17 mars.	25 avril.
Hémolyse totale.....	0.40	0.30	0.32
Seuil de l'hémolyse.....	0.52	0.34	0.46

Observation 22

Chien : 5 mois d'intoxication. 0 gr. 20 morphine.

	Av. dimin.	6e j. ap. supp.	25e j. ap. supp.
Hémolyse totale.....	0.38	0.34	0.36
Seuil de l'hémolyse..	0.44	0.40	0.42

Observation 25

M. C... Morphine 0 gr. 50. Intoxication de 5 ans.
Entrée : 21 mars. Suppression : 29 mars.

	21 mars.	1er avril.	8 avril.	20 avril.
Hémolyse totale.....	0.38	0.36	0.36	0.38
Seuil de l'hémolyse..... ...	0.42	0.40	0.38	0.42

OBSERVATION 23. — *Suppression lente avant l'entrée au Sanatorium.*

M. G. F... 0 gr. 40 morphine. Intoxication de 1 an. Sevré depuis 1 mois à son entrée : 28 janvier.

	28 janv.	20 février.	10 mars.
	—	—	—
Hémolyse totale.....	0.32	0.28	0.30
Seuil de l'hémolyse.....	0.38	0.34	0.38

§ 2. — **Résistance leucocytaire.**

(Méthode d'ACHARD)

OBSERVATION 14

M. J. A... Morphine 1 gramme. Intoxication de 6 ans. Entrée : 27 avril. Suppression : 4 mai.

28 avril.	7 mai.	12 mai.	23 mai.
—	—	—	—
330	441	351	356

OBSERVATION 16

Mme D. . Extrait thébaïque 1 gramme. Intoxication de 1 an. Suppression : 9 juin.

1er juin.	17 juin.	5 juillet.
—	—	—
350	281	340

Observation 17

M. C... Morphine 1 gr. 50. Intoxication de 8 ans. Entrée : 21 juillet. Suppression : 28 juillet.

24 juillet.	2 août.	24 août.
—	—	—
308	296	325

Observation 18

M. D... Héroïne 0 gr. 20. Intoxication de 2 ans. Entrée : 16 août. Suppression : 21 août.

16 août.	24 août.	16 septembre.
—	—	—
298	283	340

Observation 21

M. J. D... Héroïne 3 grammes. Intoxication de 8 mois. Entrée : 2 mars. Suppression : 12 mars.

5 mars.	11 mars.	17 mars.	13 avril.
—	—	—	—
403	462	367	453

Observation 22

Chien : 5 mois d'intoxication. 0 gr. 20 morphine.

Avant diminut.	6e jour ap. supp.	25e j. ap. supp.	40e j. ap. supp.
—	—	—	—
311	279	310	376

Observation 26

M. B... Morphine 0 gr. 30. Intoxication de 14 ans. Entrée : 15 mai. Suppression : 21 mai.

16 mai.	24 mai.	5 juillet.
—	—	—
282	418	273

Observation 27

Mme G... Morphine 1 gramme. Intoxication de 15 ans. Entrée : 20 décembre. Suppression : 28 décembre.

21 décembre.	27 décembre.	3 janvier.	3 février.
365	427	388	420

Observation 28

M. H... Morphine 1 gr. 50. Intoxication de 2 ans Entrée : 3 janvier. Suppression : 12 janvier.

8 janvier.	16 janvier.	12 février.
409	359	422

1° Observation clinique.

M. J. D..., étudiant, 20 ans. Héroïnomane. Entrée 2 mars 1911. Etant enfant il a eu des phénomènes gastro-intestinaux et pendant toute l'adolescence des phénomènes d'entérite légère.

Son père, médecin, lui fit prendre du laudanum à la dose de 10 à 20 gouttes par jour, et ce traitement fut continué presque sans interruption jusqu'à l'année dernière. Comme le laudanum ne suffisait plus à calmer les douleurs intestinales, le jeune homme a la malencontreuse idée, sur les conseils d'un camarade, de prendre de l'héroïne. Très rapidement il augmente les doses et arrive en quelques mois à prendre 3 grammes d'héroïne par jour.

Il maigrit beaucoup et s'affaisse considérablement au point de vue intellectuel. Cependant il peut encore continuer à travailler et à faire tant bien que mal ses études pendant l'année 1910. Mais depuis deux mois, il est obligé de s'arrêter, et il s'alite presque continuellement.

A son arrivée au Sanatorium, il s'injecte environ 1 gr. 50 d'héroïne en 5 piqûres de 0 g. 30.

Assez amaigri, il pèse 62 kil. 500. Il manque complètement de tenue ; très affaissé, abruti, il dort continuellement. Ses ongles sont rongés très ras (onychophagie). Il a eu de nombreux abcès, qui ne se sont pas reproduits depuis quelque temps.

Le foie est un peu petit et son bord inférieur est à un travers de doigt au-dessus du rebord costal ; il est peu douloureux. Le cœur, normal au point de vue orificiel, a un rythme rapide : 95 à 100 pulsations et présente par moments des signes d'éréthisme.

Les urines renferment quelques pigments biliaires, mais ne contiennent ni albumine, ni glucose ; elles sont claires et abondantes : 2,200 cent. cubes.

Selon notre pratique habituelle, on substitue tout d'abord la morphine à l'héroïne, ce qui s'effectue sans aucune difficulté, il ne s'aperçoit même pas du changement. Le nombre de piqûres et la dose de morphine sont diminués sans qu'il éprouve aucun phé-

nomène d'abstinence, et en 9 jours, il arrive à ne prendre que 0 gr. 20 de morphine. Quotidiennement on lui donne des purgatifs salins et du calomel à petite dose ; cependant les évacuations intestinales ne sont pas très abondantes. Les urines restent claires, en quantité normale, sans albumine et les pigments biliaires ont disparu. Aucun trouble cardiaque, pas de sueurs ; le sommeil est très bon, et l'appétit meilleur.

Le 10e jour, il ne prend plus que 0 gr. 10 de morphine ; il éprouve alors quelques phénomènes d'abstinence consistant en une gêne respiratoire, des étouffements, quelques douleurs intestinales, des baillements et des tiraillements musculaires.

Le sevrage a lieu le 11e jour. La suppression est surtout marquée par de fortes évacuations bilieuses et de très nombreux vomissements. D'assez fortes douleurs articulaires et un énervement généralisé font souffrir le malade pendant les premières journées. Le sommeil est assez troublé pendant quelques nuits, cependant le cœur reste régulier et le pouls bien frappé varie entre 70 et 85 pulsations, et l'état général reste relativement bon.

Les urines peu abondantes deviennent vers la 15e heure, après la dernière injection, fortement albumineuses : 1 gr. 50 au tube d'Esbach ; elles renferment des pigments biliaires et de l'urobiline et un abondant dépôt de phosphates et d'urates.

Dans les jours suivants, l'état du malade s'améliore rapidement. Dès le 3e jour, il s'intéresse à la vie extérieure et lit le journal. La faim réapparaît progressivement, et vers le 8e jour, elle est très intense ; après avoir diminué de 6 kilogrammes pendant la phase de suppression, dans la première semaine qui suit le sevrage, le malade reprend 4 kil. 500.

L'albuminurie disparaît complètement le 6e jour après la suppression et l'urine ne renferme plus de pigments biliaires.

Le foie reprend son volume normal vers le 15e jour, et c'est aussi à ce moment que le malade retrouve un sommeil profond de 9 à 10 heures par nuit.

Il part après 2 mois de séjour, complètement guéri et ayant augmenté de 14 kilogrammes sur le poids qu'il avait à son arrivée.

2° Observation hématologique.

PREMIER EXAMEN DE SANG (Pendant l'intoxication, 5 mars).

Globules rouges :	4.012.500
Globules blancs :	5.550

Hématochrométrie (appareil de Hayem).....	10.500.000
Richesse globulaire.....	2.620.000
Valeur globulaire.....	0.65

Formule leucocytaire : (Coloration à l'hématéine-éosine et au bleu de Unna).

Polynucléaires neutrophiles.....	59
Polynucléaires éosinophiles.....	5
Polynucléaires basophiles.....	0
Formes de transition.....	3
Gros mononucléaires.....	3.5
Moyens mononucléaires.....	8.5
Lymphocytes	21
	100

Dans l'examen des préparations par étalement à l'hématéine-éosine, au bleu de Unna, à l'Ehrlich, au Giemsa :

1° *Les hématies* sont uniformément colorées, de grandeur normale, sans déformation et ne présentent aucune altération intra-globulaire ;

2° *Les leucocytes* ne présentent pas de modifications anormales. Les formes de transition ne sont pas granuleuses ; et l'on ne trouve pas de myélocytes.

La coloration *au crésylblau* ne montre pas d'altérations leucocytaires marquées. Cependant quelques leucocytes sont un peu moins colorés ; quelques-uns ont un protoplasme vacuolé. On trouve dans la préparation quelques hématies granuleuses.

La coloration *au neutralroth* ne montre pas de leucocytes à noyaux colorés ; le protoplasme de quelques-uns renferme des vacuoles colorées en rouge.

Pas de leucocytes à granulations *iodophiles*.

Résistance globulaire.

Hémolyse totale.....	0.40
Seuil d'hémolyse.....	0.52

Résistance leucocytaire (Méthode d'Achard).

$$(38.5 \times 5) + (43 \times 4) + (8 \times 3) + (4.5 \times 2) + (6 \times 1) = 403.5$$

2° Examen de sang (Complémentaire. Veille du sevrage).

Formule leucocytaire : Coloration à l'hématéine-éosine et au bleu de Unna).

Polynucléaires neutrophiles	59
Polynucléaires éosinophiles	3.5
Polynucléaires basophiles	0
Formes de transition	5
Gros mononucléaires	5
Moyens mononucléaires	13
Lymphocytes	14.5
Pas de myélocytes.	100

Dans *l'examen des préparations par étalement* à l'hématéine éosine, au bleu de Unna, à l'Ehrlich, au Giemsa :

1° *Les hématies* ne présentent pas d'hyperchromie, on ne trouve pas de mégalocytes, mais quelques microcytes hypercolorés au bleu de Unna ;

2° *Les leucocytes* présentent des altérations considérables.

Un certain nombre de polynucléaires sont relativement petits ; leur noyau est bien coloré et leur protoplasme normalement granuleux.

Ce sont les plus volumineux qui présentent le maximum d'altérations ; 8 °/₀ de ces polynucléaires sont soit très vacuolés, soit éclatés ; leur noyau est vacuolé, le filament chromatique est étiré, les lobes sont plus ou moins séparés ; même quelques noyaux sont dénués de protoplasme ou seulement encore environnés de quelques granulations.

Les grands mononucléaires ont un noyau très pâle, souvent réticulé ; et leur protoplasme a plus ou moins disparu.

Avec la coloration au crésylblau, les polynucléaires et les mononucléaires sont, pour la plupart, de grande dimension, et ont un protoplasme volumineux par rapport au noyau. Ils sont en général peu granuleux ; un assez grand nombre présentent des vacuoles dans le protoplasme. Les noyaux sont quelquefois vacuolés, certains sont peu colorés ; et un certain nombre sont dépourvus de protoplasme, étalés et déroulés, comme tiraillés, bien qu'il n'y ait aucune altération du fait de la préparation.

Les hématies présentent une grande différence dans leur dia-

mètre, il y a fort peu de macrocytes, mais beaucoup de très petits microcytes.

Avec la coloration au neutralroth, on trouve environ un tiers des leucocytes sans aucune coloration ; un autre tiers présente dans son protoplasme soit des vacuoles, soit des granulations plus ou moins colorées en rouges ; un dernier tiers de ces leucocytes (polynucléaires et mononucléaires) présente des noyaux fortement colorés en rouge brun ; parmi ces noyaux quelques-uns sont comme déroulés et dénués du protoplasme.

Il existe donc, dans le sang même, un nombre considérable de leucocytes dégénérés ou fortement altérés.

On ne trouve pas de leucocytes *iodophiles*.

Résistance leucocytaire (Méthode d'Achard).

$$(73 \times 5) + (19 \times 4) + (5.5 \times 3) + (2 \times 2) + (0.5 \times 1) = 462$$

3e Examen de sang (5e jour après le sevrage).

Globules rouges...	5.912.500
Globules blancs.. .	14.200
Hématochromométrie	11.081.530
Richesse globulaire.....	2.750.000
Valeur globulaire.....	0.47

Formule leucocytaire (Coloration à l'hématéine-éosine et au bleu de Unna).

Polynucléaires neutrophiles.....	70.3
Polynucléaires éosinophiles.....	1
Polynucléaires basophiles.....	0
Formes de transition.....	2
Gros mononucléaires.....	2
Moyens mononucléaires.....	9.3
Lymphocytes.....	14.6
Myélocytes.....	1
	100

Dans *l'examen des préparations par étalement* à l'hématéine-éosine, au bleu de Unna, à l'Ehrlich, au Giemsa :

1° On rencontre quelques *hématies* dans une faible proportion d'ailleurs, petites et hypercolorées au bleu de Unna. On en trouve aussi quelques-unes déformées, en croissant ou en raquette ;

2° *Les leucocytes* présentent des altérations très grandes.

Un certain nombre de polynucléaires sont très vacuolés, éclatés, leur noyau étiré, contourné renferme souvent de nombreuses vacuoles, le filament chromatique est même quelquefois rompu, les lobes sont séparés, et quelques noyaux, sans protoplasme autour, ne sont plus environnés que par quelques rares granulations éparses et très disséminées.

Les grands mononucléaires presqu'incolores sont réticulés très vacuolés, et c'est à peine si l'on peut distinguer une faible couche protoplasmique autour de leur noyau.

La coloration *au crésylblau* montre des altérations leucocytaires identiques à celles décrites dans le 2e examen, et portant sur un nombre considérable de leucocytes. Ces altérations sont encore confirmées par la coloration *au neutralroth* qui décèle un grand nombre de noyaux leucocytaires entièrement colorés en rouge brun, et de nombreux globules blancs ayant un protoplasme granuleux et rouge brique. — Pas de leucocytes *iodophiles*.

Résistance globulaire.

Hémolyse totale	0.30
Seuil de l'hémolyse	0.34

Résistance leucocytaire (Méthode d'Achard).

$(10 \times 5) + (61 \times 4) + (19 \times 3) + (6.5 \times 2) + (3.5 \times 1) = 367.5$

4e Examen de sang (42e jour après le sevrage).

Globules rouges :	4.200.000
Globules blancs :	9.300

Formule leucocytaire (Hématéine-éosine).

Polynucléaires neutrophiles	62.5
Polynucléaires éosinophiles	2.5
Polynucléaires basophiles	0.5
Formes de transition	3
Gros mononucléaires	6
Moyens mononucléaires	12.5
Lymphocytes	13
Myélocytes	0
	100

Résistance globulaire.

Hémolyse totale	0.32
Seuil de l'hémolyse	0.46

Résistance leucocytaire (Méthode d'Achard) = 453.

Tant dans les préparations par étalement que dans les préparations au crésylblau ou au neutralroth, on ne trouve plus que de très rares altérations leucocytaires. Les polynucléaires et les mononucléaires sont petits et leur noyau est bien coloré.

En résumé, ce malade jeune, fortement intoxiqué, présentait :

A son entrée :

1° Une légère hypoglobulie (4 012.500 glob. rouges), mais surtout une très faible valeur globulaire, 0,65.

2° Une résistance globulaire extrêmement faible, puisque le seuil de l'hémolyse est à 0,52 ;

3° Pas d'altérations leucocytaires, et une résistance leucocytaire voisine de la normale.

Au cours de la suppression :

1° Il a fait une hyperglobulie très marquée (augmentation de 1.900.000 glob. rouges, mais la valeur globulaire s'est encore abaissée de 0,65 à 0,47) ;

2° En même temps, la résistance globulaire a augmenté considérablement ;

3° De grosses altérations leucocytaires se sont révélées sur un nombre considérable d'éléments ;

4° La résistance leucocytaire s'est abaissée.

Pendant la convalescence :

1° Le nombre des globules rouges est revenu tout près du chiffre initial ;

2° La résistance globulaire, qui s'était très fortement accrue pendant la suppression, a légèrement diminué, mais est restée cependant supérieure à la résistance initiale qui était extrêmement faible ;

3° Le nombre total des leucocytes a diminué de 14.000 à 9.000, mais ce taux reste encore supérieur au chiffre primitif, ce qui permet de penser que le 42e jour après sevrage, le retour à l'état normal n'est pas complètement effectué ;

4° Les altérations leucocytaires ont disparu ;

5° La résistance leucocytaire s'est relevée, dépassant même le chiffre initial pour atteindre un chiffre normal.

DEUXIÈME PARTIE

LES SÉCRÉTIONS ET L'EXCRÉTION

CHAPITRE PREMIER

Le Foie

On sait le rôle important que joue le foie dans toutes les intoxications, rôle de protection de l'organisme en arrêtant le toxique dans ses cellules, rôle d'élimination en le détruisant pour en favoriser l'expulsion. Depuis longtemps déjà, les études chimiques portant sur le foie des morphinomanes ont montré que, dans cette intoxication comme dans toutes les autres, c'est dans la substance hépatique que la plus grande partie de la morphine injectée est retenue et accumulée. Nous ne citerons point les nombreuses expériences faites à ce sujet, mais nous rappellerons d'une part l'analyse de M. Bellangé, que rapporte M. Pichon, qui a permis d'isoler près d'un gramme de morphine dans le foie d'un intoxiqué, et les toutes récentes études expérimentales de M. Albanese, qui montrent bien la rapidité d'accumulation et de destruction de la morphine dans le foie des animaux qu'il avait intoxiqués (1).

(1) M. Albanese. Contributo allo studio del comportamento della morfina negli animali abituati alla sua azione ; influenza degli organi interni sul veneno. *Arch. di formacol sperim. e scienze affini*, 1900, VIII, p. 307.

Nous nous sommes donc demandés comment cette glande qui renferme une grande proportion de morphine pendant toute la durée de l'intoxication, allait réagir au moment du sevrage et pendant la convalescence.

§ 1. — **Le foie pendant l'intoxication.**

L'examen physique du foie, pendant la période d'intoxication, nous indique déjà certaines perturbations apportées par la morphine dans cet organe.

Chez les deux tiers environ des malades que nous avons examinés, intoxiqués de longue date et prenant de fortes doses de morphine ou d'héroïne, la zone de matité hépatique à la percussion était amoindrie, n'atteignant pas quelquefois la largeur de deux travers de doigts, indiquant un foie petit et diminué de volume.

Chez les autres intoxiqués le foie était de dimension normale ou avait subi une légère augmentation de volume. Il est à remarquer que ces derniers malades ne prenaient de la morphine que depuis peu de temps, de 6 mois à 2 ans au plus, et à faible dose : 0 gr. 10 à 0 gr. 20 centigr. (Il est inutile de dire que nous n'étudions ici que les morphinomanes ou les héroïnomanes ayant subi seulement l'action du toxique sur la glande hépatique, et que nous ne tenons pas compte des foies hypertrophiés d'intoxiqués ayant dans leurs antécédents de gros abus alcooliques ou une autre affection à répercussion hépatique).

Petit ou gros, le foie ayant subi l'action de la morphine devient sensible, et souvent le malade éprouve une

sensation de pesanteur, de gêne au niveau de la région hépatique. Chez certains intoxiqués même, rarement il est vrai, nous avons observé des paroxysmes douloureux aigus et spontanés, dont la violence pouvait faire penser à de véritables crises de coliques hépatiques.

L'étude histopathologique de la cellule hépatique chez l'intoxiqué est difficile, vu la rareté des autopsies de morphinomanes en période d'état. Ball, dans une observation de morphinomane dont il a pu faire l'autopsie, signale une dégénérescence graisseuse très nette de la cellule hépatique. Sans vouloir discuter cette observation, nous ferons cependant remarquer que l'individu autopsié présentait en même temps que cette altération, un épanchement séro-purulent dans la cavité pleurale. N'y aurait-il pas un rapport entre cette pleurésie et le foie graisseux ? Plusieurs autres auteurs ont signalé aussi cette dégénérescence graisseuse, et Pilliet a même pu, par des coupes successives, reconstituer la marche de la lésion. Mais à côté de ces observations, nous en avons relevé d'autres dans lesquelles aucune lésion de la cellule hépatique n'a pu être révélée. C'est ainsi que Régnier et Sollier n'en ont jamais rencontré.

Pour notre compte, nous avons pu faire dans le service du Dr Letulle à l'hôpital Boucicaut, l'examen histologique du foie d'une morphinomane mourant d'une affection intercurrente. Récidiviste, sevrée déjà cinq ans auparavant, elle se faisait à nouveau des injections de morphine depuis plus de trois ans, et quand elle est morte, du tétanos, qu'elle s'était fort probablement inoculée par une piqûre septique, elle s'injectait 2 gr. 50 et

3 gr. de morphine par jour. L'étude microscopique de son foie ne nous a révélé ni dégénérescence graisseuse, ni altération d'aucune autre sorte.

Disons aussi que son foie était un peu petit, peu congestionné, et son poids était légèrement inférieur au poids normal.

Sécrétion biliaire. — Sous l'influence du morphinisme, le foie comme toutes les autres glandes se trouve peu à peu arrêté dans son fonctionnement. La sécrétion biliaire est très diminuée, et si les matières fécales ne sont pas très décolorées, du moins, l'hypocoloration, la constipation opiniâtre, et la faible quantité de matières sont des preuves du moindre apport de liquide biliaire dans le tube intestinal.

De plus, la teinte terreuse du morphinomane et quelquefois l'apparition dans ses urines d'urobiline et de pigment rouge brun, indique le mauvais fonctionnement de la cellule hépatique. Cette insuffisance de la fonction biliaire, pendant la période d'intoxication, est encore confirmée par le retard de la coagulabilité du sang que nous avons signalée au chapitre précédent.

Fonction glycogénique. — Claude Bernard, étudiant expérimentalement l'action de la morphine sur le foie, décrit une glycosurie passagère provoquée par l'intoxication aiguë, et l'explique, soit par le ralentissement des oxydations organiques, permettant ainsi dans le sang une accumulation suffisante de sucre pour que celui-ci apparaisse dans l'urine ; soit par une action directe de la morphine accumulée dans le foie, sur les extrémités nerveuses, qui influence cet organe.

Lewinstein, et plusieurs autres auteurs après lui, ont décrit chez le morphinomane une glycosurie qu'ils considèrent comme conséquence directe de l'intoxication.

On sait aujourd'hui combien est rare, si tant est même qu'elle existe, cette glycosurie morphinique, et dans leurs travaux, Pichon et Sollier ont fait justice de cette assertion qui affirmait qu'à une certaine période de son intoxication, le morphinomane devenait glycosurique.

Dans les 146 morphinomanes et héroïnomanes que nous avons observés, nous n'en avons trouvé que deux nous présentant du sucre dans l'urine, et ceux-là même étaient diabétiques avant le début de leur intoxication.

Pour nous résumer, c'est dans sa fonction sécrétoire que le foie est surtout atteint pendant l'intoxication. Foie petit le plus souvent, diminution considérable de la sécrétion biliaire, teinte terreuse des téguments, telles sont les principales manifestations de l'action chronique de la morphine sur la glande hépatique, dont le parenchyme n'est ni atrophié, ni dégénéré, mais subit un simple trouble dans son fonctionnement.

D'ailleurs, on comprendrait difficilement que la cellule hépatique soit lésée d'une manière primitive du fait de l'intoxication, car si le poison avait sur la cellule du foie une action destructive, il n'y aurait pas accoutumance : une cellule ne peut s'accoutumer à un toxique qui la détruit. Et s'il existe des cas où le foie est altéré, ce n'est qu'à une période très avancée de l'intoxication, et l'on ne peut dire encore que le poison ait eu une action directe sur la cellule hépatique ; on pourrait invoquer aussi bien, pour expliquer cette atrophie cellulaire, des

causes d'ordre secondaire, ou même simplement la longue durée de leur inhibition fonctionnelle. Il arrive, en effet, un moment où l'accoutumance au toxique n'existe plus, où l'organisme est dans un état d'équilibre instable tel que le malade ne peut être organiquement satisfait par la dose habituelle de toxique : d'une part, s'il diminue un tant soit peu la dose, il éprouve les symptômes nerveux de l'abstinence, d'autre part, l'augmentant, il ressent aussitôt des phénomènes d'intoxication, des vomissements, des troubles cardio-vasculaires. C'est à cette époque avancée de l'intoxication que l'on peut trouver une atrophie considérable du foie. C'est sans doute même à cette atrophie de l'organe principal de l'élaboration et de l'élimination du poison qu'il faut attribuer cette rupture d'équilibre survenant dans le phénomène d'accoutumance.

§ 2. — **Le foie pendant la désintoxication.**

Lorsqu'on démorphinise un malade par la méthode rapide, et qu'en même temps on lui fait suivre le traitement de désintoxication, on est surpris de l'énorme quantité de bile produite à cette période et évacuée dans les selles. Déjà, pendant la diminution, sous l'influence des purgatifs, cette abondante sécrétion commence. Mais c'est au moment du sevrage qu'elle atteint son maximum, et souvent alors, pendant cette période, la diarrhée ne suffit pas pour évacuer toute la bile sécrétée, et de gros vomissements bilieux surviennent. Et nous avons vu des malades rejeter de la sorte, en quelques heures, deux et

trois litres de bile et même davantage parfois. Ces vomissements ne se produisent guère d'ailleurs que pendant une courte période, et cessent en général le lendemain ou, au plus tard, le surlendemain du sevrage, tandis que l'évacuation diarrhéique continue, et est entretenue d'ailleurs, suivant la méthode, par les purgatifs quotidiens.

Pendant cette période d'hyperactivité, le foie devient en général douloureux, et les symptômes d'insuffisance hépatique disparaissent. Le teint du morphinomane, qui s'était déjà éclairci pendant la diminution, perd sa nuance bistrée et terreuse. A ce moment, on trouve assez souvent de l'urobiline dans les urines, et l'on y constate fréquemment des pigments biliaires normaux.

Ce n'est que quelques jours après la suppression, en général, que le foie, petit, reprend son volume normal, et, chez quelques malades, qui avaient une forte atrophie hépatique, nous avons remarqué auparavant une légère phase d'hypertrophie.

Pendant de nombreux jours encore après la suppression, sous l'influence des purgatifs, des selles bilieuses abondantes montrent l'importance de la réaction hépatique, et on peut souvent les constater quarante et cinquante jours après la dernière injection.

On s'est demandé si cette énorme hypersécrétion biliaire n'était pas un moyen pour le foie de se débarrasser de toutes les réserves de morphine accumulées dans ses cellules, et si les vomissements et les selles de la période de suppression ne renfermaient pas à l'état pur

cette morphine retrouvée intacte dans le foie des intoxiqués ? Nous ne le croyons pas ; et le Dr Sollier, faisant analyser par M. Winter la bile expulsée par les vomissements et les selles, dans les cinquante premières heures de la suppression, n'a jamais retrouvé de morphine en nature dans aucun de ces examens.

Et si l'on veut admettre une évacuation du toxique par ce moyen, il faut alors invoquer la transformation rapide de la morphine en un produit de dérivation rejeté avec la production biliaire. Mais, si cette hypothèse peut être admise à la période aiguë du sevrage, il est bien difficile de la tenir pour vraie quand il s'agit d'expliquer les éliminations bilieuses que nous citons plus haut, et qui surviennent même quarante et cinquante jours après la suppression ; car il est certain, en effet, qu'à cette période, d'après la méthode employée, il ne reste plus trace de toxique dans l'organisme. D'ailleurs, ne serait-il pas plus logique, puisque le foie a des réserves de morphine, d'admettre qu'il les distribue graduellement à un organisme sevré et en état de besoin, plutôt que de le considérer comme les rejetant brusquement, quand tous les autres organes viennent à en manquer.

D'autre part, les récentes expériences faites par Albanese sur le foie d'animaux sains, intoxiqués, et en période de suppression, qu'il met en contact avec de la morphine, montrent l'avidité avec laquelle le foie des animaux en suppression seulement, s'empare du toxique. Ce fait prouve bien, d'une part, le manque de morphine dans la cellule hépatique pendant le sevrage, mais il prouve encore qu'à cette période, au lieu d'en

rejeter, le foie, comme les autres glandes d'ailleurs, n'a qu'une tendance : c'est d'absorber la morphine.

Il nous semble donc plus juste de voir dans cette hyperactivité hépatique, une conséquence directe de la suppression et de la désintoxication. Et disons de suite que ce fait, que nous allons essayer d'expliquer pour la cellule hépatique, se reproduit de la même façon pour toutes les cellules de l'organisme, qui réagissent chacune dans son mode, créant ainsi par leur réaction même, les phénomènes que l'on observe pendant la suppression, et qui, loin d'être enrayés, puisque ce sont des phénomènes de réaction salutaire, doivent être seulement guidés dans leur évolution.

Sous l'influence des purgatifs en particulier et de tout le traitement en général, pendant la période de suppression, l'organisme se débarrasse de toutes ses réserves de morphine, et il arrive au jour du sevrage ne vivant plus que sur la dose quotidienne de toxique. A ce moment, la suppression complète de morphine permet à l'activité nerveuse de se manifester dans toute sa vigueur et d'exciter les éléments glandulaires. On peut voir alors dans l'hypersécrétion de la période de sevrage, un phénomène d'activité cellulaire porté à son maximum, et qui se manifeste par une réaction vive et une production surabondante, au moment où, la morphine enlevée, les éléments organiques sortent de l'inhibition dans laquelle le toxique les avaient plongés.

Il ne peut en être ainsi, que si les cellules du foie ne sont pas atrophiées, et cette reprise de leur activité est la meilleure preuve de leur relative conservation.

Mais, ces cellules déjà fatiguées par leur lutte antérieure contre le poison, et non accoutumées à une telle activité, meurent rapidement et sont remplacées par des éléments jeunes. C'est l'explication déjà donnée par le Dr Sollier de tous les nombreux débris cellulaires rejetés avec les sécrétions de cette époque, et des desquamations parfois considérables qu'on remarque à cette période. On comprend dès lors le danger d'arrêter les sécrétions, et tous les phénomènes qui surviennent à l'époque du sevrage, et d'interrompre volontairement, par un moyen thérapeutique, ce processus, qui peut paraître exagéré pour celui qui ne le connaît pas, mais qui, en réalité, n'est que l'expression d'une réaction nécessaire et réparatrice de l'organisme.

CHAPITRE II

Le tube digestif.

Les glandes du tube digestif, sous l'influence de la morphine, subissent comme toutes les autres glandes une diminution marquée de leur sécrétion. Pendant l'intoxication, la production salivaire est beaucoup moindre et donne à la bouche une impression de sécheresse ; la langue est saburrale, recouverte d'un enduit blanchâtre, et souvent les malades se plaignent d'un mauvais goût, que l'hygiène la plus sévère de la bouche ne parvient pas à chasser.

Les glandes gastriques et intestinales, dont le ralentissement fonctionnel ne peut être apprécié d'une façon aussi visible que celui des glandes salivaires, n'en subissent pas moins, elles aussi, l'action du toxique. On sait, d'ailleurs, que c'est par la muqueuse stomacale et intestinale que s'élimine une grande partie de la morphine en excès dans l'organisme. Il est donc naturel que les glandes du tube digestif se ressentent tout particulièrement de son action inhibitrice. Les premiers effets de la morphine, chez le débutant, sont marqués par des nausées et des vomissements ; mais l'accoutumance se produit vite, et avec elle, surviennent des troubles

digestifs constants. Le morphinomane est obligé de chercher alors, dans une nouvelle piqûre, l'excitation factice qui lui permet de prendre quelque nourriture. Bientôt, la sensation de faim et de soif diminue de plus en plus, et d'ailleurs l'organisme parvient à un degré plus ou moins accentué de ralentissement vital, tel qu'il n'éprouve plus le besoin d'aliments. Cette anorexie peut être considérable, et nous citerons l'exemple d'un malade qui, s'injectant 1 gr. 50 de morphine par jour, ne prenait comme nourriture quotidienne, depuis plus d'un mois, que deux glaces à la vanille et deux coupes de champagne.

Une des conséquences directes de l'hyposécrétion des glandes digestives, à laquelle il faut adjoindre l'hyposécrétion hépatique, est la constipation opiniâtre qui existe chez la très grande majorité des morphinomanes et également chez un bon nombre d'héroïnomanes, bien qu'à un degré moindre en général que chez les premiers. Cette constipation se fait même encore souvent sentir après une sérieuse diminution et nécessite alors, au début du traitement d'intoxication, l'emploi des purgatifs les plus actifs.

Pendant la période de sevrage, l'hypersécrétion de toutes les glandes digestives est portée à son maximum. La salivation devient intense, et nous citerons le fait d'un malade rejetant, devant nous, plus d'un demi-litre de salive en quelques heures. Cette salive est très fluide ; abandonnée dans un tube, la couche spumeuse supérieure et la couche inférieure sont faibles, tandis que la couche aqueuse du milieu est très abondante. L'examen micros-

copique y révèle de nombreux leucocytes et des cellules épithéliales en assez grand nombre.

Mais il faut insister tout particulièrement sur la diarrhée qui survient chez le morphinomane ou l'héroïnomane pendant la période de sevrage. Cette diarrhée, due aux hypersécrétions glandulaires de tout le tube digestif, auxquelles s'ajoute l'hypersécrétion hépatique, est le moyen le plus énergique de l'organisme de se débarrasser de tous les produits toxiques qu'il renferme (produits de dérivation morphinique, produits résultant de troubles apportés dans le métabolisme cellulaire de tous les tissus, produits albuminoïdes de désintégration cellulaire), et d'expulser en même temps de nombreux éléments altérés et détruits pendant la désintoxication. C'est donc une grande erreur que de chercher à supprimer ces évacuations diarrhéiques, et ce fait est tellement vrai, que, plus un malade va à la selle pendant toute cette période, plus rapidement disparaissent tous les phénomènes douloureux de la suppression. Et non seulement la diarrhée ne doit pas être arrêtée, mais, bien plus, elle doit être activée par tous les moyens thérapeutiques, et de la sorte tous les phénomènes graves d'abstinence qu'on attribue au sevrage rapide sont absolument évités.

Il est curieux par la suite, de voir combien les malades sentent la nécessité des purgatifs. Ils s'y habituent très facilement, et ils les demandent même avec instance quand ils éprouvent le moindre malaise pendant leur convalescence. Les grands purgatifs ne sont d'ailleurs plus nécessaires quotidiennement à cette période, et le

moindre cachet laxatif est souvent suffisant pour exciter la sécrétion intestinale, et pour provoquer dans la journée quatre ou cinq selles diarrhéiques, abondantes et très bilieuses.

L'appétit du malade est nul pendant la période de sevrage, et le plus souvent son estomac ne peut tolérer la moindre nourriture. Mais dans les jours qui suivent, le besoin d'aliments réparateurs se fait rapidement sentir. Sous l'influence des purgatifs quotidiens, l'organisme a été privé d'une très forte quantité d'eau pendant la période de diminution et de suppression ; cette déshydratation, par les selles et les vomissements, lui fait perdre généralement quatre et cinq kilogs, mais nous avons consigné des écarts bien plus grands, 9 kilogs dans un cas, et 14 kilogs dans un autre. Par un procédé compensateur, le malade reprend vite toute l'eau dont son organisme a été privé, et malgré les purgatifs quotidiens, il n'est pas rare d'enregistrer à la fin de la première semaine qui suit le sevrage, une reprise de 3, 4 et 5 kilogs, nous avons vu 6 kg. 500 chez un malade, et 7 kg. 300 dans un autre cas.

Dans les semaines suivantes, le poids des malades continue à augmenter, mais dans des proportions plus faibles, bien que très fortes encore, car c'est alors aux aliments solides que l'organisme demande sa réparation ; et la moyenne d'augmentation sur le poids initial après un mois et demi de convalescence varie entre 7 et 9 kilogs ; mais nous avons des observations de malades très amaigris pendant leur intoxication, et qui ont pris l'un 15 kilogs (obs. n° 29) et l'autre 16 kilogs (obs. n° 38).

Ces chiffres montrent combien l'appétit des désintoxiqués doit être intense, et en effet, ils ont toujours faim. Nous avons vu des malades, sortant de déjeuner dans leur chambre, se remettre à table dans la salle à manger, collationner deux fois dans l'après-midi, et malgré un dîner copieux, se réveiller deux et trois fois dans la nuit pour manger encore.

CHAPITRE III

Reins et urine

Dans les études précédentes, nous avons vu que la morphine et l'héroïne introduites dans l'organisme étaient en partie arrêtées dans le foie, en partie éliminées immédiatement par le tube digestif.

Mais l'appareil urinaire joue lui aussi un grand rôle dans l'élimination de ces substances pendant toute la période d'intoxication. Notre but dans cette thèse n'est pas d'apporter de nouveaux documents sur ce point ; nous n'insisterons donc pas sur cette question, et nous citerons simplement pour mémoire les travaux de Lewinstein, qui retrouve les réactions caractéristiques de la morphine en nature dans l'urine cinq et six jours après la suppression brusque, ceux d'Orfila, de Bouchardat et de Dragendorff qui aboutissent aux mêmes résultats ; tandis que Büchner, Lassaigne, Stollnikow voient dans les produits d'élimination, une modification très nette de la morphine, transformée en acide morphin-sulfonique.

Quoi qu'il en soit, il est certain, que sous une forme ou une autre, la morphine est en partie éliminée par le rein, et de nombreux procédés de recherches chimiques prouvent sa présence dans les urines pendant toute la durée de l'intoxication.

Pour notre compte, nous avons surtout étudié les modifications des phénomènes rénaux, qui se produisent au cours de la désintoxication et de la période de convalescence.

Et tout d'abord, nous avons constaté, fait souvent décrit déjà, qu'après la polyurie transitoire occasionnée par les premières injections, la production quotidienne d'urine s'abaisse au-dessous de la normale, et l'oligurie, très souvent, s'établit d'une façon permanente variant en moyenne entre 600 et 900 cent. cubes par 24 heures. Nous avons même soigné un intoxiqué, dont la quantité d'urine oscillait entre 250 et 400 cent. cubes par jour.

Nous croyons que cette oligurie morphinique est due en grande partie à ce que le morphinomane boit peu, car souvent pendant les premiers jours de diminution, et malgré la déshydratation déjà produite par les purgatifs, on voit augmenter le taux de l'urine, aussitôt que l'on oblige le malade à absorber une quantité de liquide normale. Malgré cette oligurie, la densité de l'urine varie peu, et se tient entre 1,005 et 1,030, aux environs de 1,020 en général.

Albuminurie. — Il faut insister tout spécialement sur la question de l'albuminurie chez le morphinomane. Une erreur, encore très répandue aujourd'hui, est de croire que l'intoxication morphinique provoque de l'albuminurie. Pichon, Régnier et Sollier ont déjà fait justice de cette assertion erronée, et nous-mêmes, relevant la liste de nos observations, nous n'avons trouvé, dans nos 146 malades, que 8 albuminuriques, et dans ce nombre même, les uns présentaient des symptômes très nets de brightisme

et avaient de l'albumine avant leur intoxication, et nous avons toujours relevé dans les antécédents des autres, des maladies à répercussion rénale grave : scarlatine, typhoïde, etc.

Et pour montrer combien l'albuminurie est rare pendant cette période, nous citerons l'observation d'un malade, fortement intoxiqué, ayant eu dans sa jeunesse la rougeole, la fièvre scarlatine, les oreillons, la fièvre typhoïde, une pneumonie, et qui n'a jamais eu la moindre trace d'albumine dans ses urines pendant toute la durée de son intoxication. Il nous semble donc que les deux causes d'albuminurie morphinique invoquées par Huchard doivent être extrêmement rares : 1° albuminurie d'origine centro-bulbaire, qui serait une albuminurie transitoire et sans lésions rénales ; 2° albuminurie d'origine cardiaque par hypotension, « aboutissant à une congestion rénale passive, dont la néphrite parenchymateuse serait la terminaison. »

Nous avons déjà dit, en étudiant la fonction glycogénique du foie, que l'intoxication chronique par la morphine ou ses dérivés, n'était pas une cause de glycosurie. Nous-même n'avons jamais rencontré dans tous nos intoxiqués que deux malades ayant du sucre dans l'urine, mais ils étaient déjà diabétiques avant que morphinomanes ; et la morphine ne semble pas avoir eu une grande influence sur cette glycosurie. La quantité de sucre émise par jour, n'a pas augmenté quand ces malades ont commencé leurs piqûres, mais elle n'a pas non plus diminué d'une façon caractéristique après le sevrage.

Il nous est arrivé quelquefois, mais rarement, de trouver

dans l'urine à la période d'intoxication des pigments biliaires normaux ; mais en général, dans ce cas, l'urine provenait de malades dont la fonction hépatique avait été influencée par d'autres toxiques, et le plus souvent l'alcoolisme était surajouté au morphinisme. L'acide azotique nous a souvent révélé la présence de pigments rouge brun. Et d'autre part le réactif de Denigès et la méthode de Schlesinger nous ont permis de constater assez souvent la fluorescence caractéristique de l'urobiline.

L'étude microscopique des urines pendant la période d'intoxication montre peu d'éléments organiques, et l'on ne trouve guère que quelques cellules au milieu des cristallisations des sels urinaires.

Pendant la période de suppression la sécrétion urinaire est très troublée. Il faut signaler d'abord une diminution considérable de la quantité d'urine émise ; sous l'influence de la déshydratation intense par les selles et les vomissements, le taux d'émission s'abaisse beaucoup, l'oligurie est très marquée, et souvent pendant les deux premiers jours de sevrage, le morphinomane n'émet pas plus de 100 à 200 cent. cubes d'urine en 24 heures. Cette urine fortement colorée est absolument troublée par d'abondants dépôts de phosphates et d'urates, qui persistent souvent jusque vers le huitième jour après la suppression, et se reproduisent encore de temps en temps pendant la convalescence, au moment des crises éliminatoires. Très fréquemment à cette période le réactif de Gmelin décèle dans l'urine des pigments biliaires normaux ; mais on

n'y trouve plus de pigment rouge brun. Fréquemment encore le réactif de Denigès y montre de l'urobiline.

Albuminurie. — Pendant les premières heures qui suivent la dernière injection, il est rare de rencontrer de l'albumine dans l'urine. Mais, vers la 15e heure en général, le malade se plaint d'une douleur qui survient le plus souvent brusquement, au niveau de la région rénale. Avec l'apparition de cette douleur, l'oligurie devient plus marquée, et l'on peut même quelquefois constater une anurie passagère, ne durant d'ailleurs que quelques heures. A ce moment, l'urine renferme toujours de l'albumine. La quantité par litre varie en moyenne entre 0 gr. 50 et 1 gr. 50, mais souvent, nous avons observé des quantités bien supérieures, et même l'analyse quantitative nous a montré chez une malade 30 grammes d'albumine par litre.

Cette production d'albumine, presqu'exclusivement formée de sérine, ne dure que quelques jours. Rapidement les douleurs rénales se calment, la quantité d'urine émise augmente chaque jour pour arriver souvent dans les semaines suivantes à une véritable polyurie. Et vers le huitième jour après le sevrage on ne trouve plus trace d'albumine dans l'urine.

L'examen microscopique des sédiments urinaires pendant la période de suppression montre de nombreux éléments organiques : soit des cylindres, soit des cellules diverses et disséminées.

1° Les cylindres sont granuleux ou cellulo-granuleux. On ne trouve ni cylindres hyalins ou colloïdes, ni cylindres hématiques. Les éléments cellulaires qui

entrent dans leur composition sont : des éléments polyédriques, mononucléés, et qui sont des cellules de desquamation des tubes urinifères ; et en plus grand nombre, des éléments irréguliers dont le protoplasme est très réduit, déchiqueté, et souvent disparu, et dont le noyau prenant le colorant avec une plus grande inten-

ÉLÉMENTS ORGANIQUES DANS L'URINE PENDANT LA SUPPRESSION.

Coloration à l'hématéine-éosine.

1. Divers états des leucocytes libres dans l'urine (Immersion).
2. Cylindre urinaire granulo-celluleux contenant des cellules des tubes urinifères, et des leucocytes (Obj. n° 7).
3. Cellules libres des tubes urinifères (Immersion).
4. Cellules de la vessie (Immersion).

sité que le noyau des premiers éléments, a une forme plurilobée, présentant l'aspect de polynucléaires en voie de destruction.

2° Les cellules diverses éparses dans l'urine sont des cellules vésicales, larges, polyédriques, très faciles à reconnaître ; des cellules des tubes urinifères plus petites, accolées quelquefois par groupe de deux ou trois et

même plus, à noyau unique, et prenant nettement le colorant ; enfin, d'autres éléments plus petits, irréguliers, présentant un protoplasme souvent à peine visible, à noyau fortement coloré, multilobé, contourné et souvent déchiqueté, offrant ainsi tous les caractères de polynucléaires plus ou moins altérés.

Rapidement dans les jours suivants les cylindres disparaissent, puis peu à peu les cellules éparses, et vers le 10e jour après sevrage il faut centrifuger l'urine pour y retrouver quelques éléments figurés.

Comment faut-il expliquer cette albuminurie passagère, rapide, et souvent considérable de la première période de désintoxication.

Il nous semble qu'il faut éliminer l'hypothèse d'une albuminurie par congestion passive du rein d'origine cardiaque, tout d'abord à cause de la rapidité de son évolution, mais encore en raison de la faible importance des troubles cardiaques pendant la désintoxication.

On pourrait davantage invoquer une congestion rénale aiguë par perturbation vasomotrice, ou une néphrite transitoire d'origine autotoxique déterminée par la présence dans le sang de produits de désintégration cellulaire. Cependant, l'absence de cylindres hématiques, l'absence d'urohématine dans les urines, ne sont pas favorables à l'hypothèse d'une congestion aiguë assez violente pour provoquer jusqu'à 30 grammes d'albumine par litre D'autre part, la rapidité de disparition de cette albumine, qui ne laisse plus de traces au bout de quelques jours, l'absence absolue d'anasarque, et surtout ce fait,

que sur un nombre aussi considérable de malades, ces phénomènes rénaux n'ont jamais laissé de reliquat, même chez ceux qui ont eu au cours de leur vie des néphrites avérées, toutes ces raisons permettent de penser que la désintoxication ne détermine pas d'altérations de l'épithélium rénal.

D'autre part, on sait qu'un hyperfonctionnement hépatique, mettant en liberté dans le sang la globuline résultant de la destruction intense des globules rouges, peut aussi créer une albuminurie. Mais nos recherches nous ont montré que nous trouvions de la sérine et non de la globuline dans l'urine, et, d'autre part, cette hypothèse ne nous donnerait point l'explication de la présence dans l'urine des cellules éparses et des cylindres que nous avons signalés plus haut.

Si nous rapprochons nos observations de certains faits observés par M. Feuillié, et qu'il a exposés dans sa thèse (1), nous sommes enclin à penser que les éléments, polynucléés sont des leucocytes altérés, provenant de la circulation sanguine, et ayant passé à travers le rein. En effet, M. Feuillié admet que dans certaines affections, il existe dans le sang des leucocytes malades, « leucocytes pathologiques », qui, trouvant dans le rein un organe évacuateur, se rencontrent dans l'urine sous forme de cylindres leucocytaires et de cellules éparses. Et selon lui, cet exode leucocytaire à travers le rein détermine l'albuminurie par plusieurs mécanismes :

(1) Feullié, *Leucopathies, métastases, albuminurie et ictères leucopathiques.* Thèse de Paris 1909.

1° directement aux dépens des leucocytes cytolysés,

2° par le passage de l'albumine du plasma sanguin par l'orifice momentané laissé derrière lui par le leucocyte venant de faire diapédèse,

3° par les produits répandus dans le sang par les leucocytes malades, et qui agissant directement sur les glomérules, déterminent ce que M. Feuillié appelle la « glomérulite leucopathique ».

Il nous semble donc que c'est à cette dernière théorie qu'il faut nous rallier pour expliquer l'albuminurie de la désintoxication : les modifications leucocytaires observées dans le sang des malades au cours de la désintoxication, la rapidité d'évolution de l'albuminurie, son apparition au moment où les altérations des leucocytes dans le sang sont le plus marquées, la présence dans l'urine de cylindres leucocytaires, l'oligurie même qu'on peut expliquer par l'obstruction des tubes urinifères, et qui se termine toujours par une débâcle de débris cellulaires, nous semblent devoir faire rentrer l'albuminurie survenant chez les morphinomanes, au cours de la désintoxication, dans le groupe des albuminuries leucopathiques décrites par M. Feuillié.

En résumé, nous pouvons dire que la fonction urinaire est peu troublée du fait de l'intoxication morphinique. Sauf une légère diminution dans la quantité de l'urine, la sécrétion rénale s'accomplit normalement pendant toute cette période. Le morphinisme ne crée pas d'albuminurie, il ne crée pas non plus de glycosurie. Chez certains malades, profondément intoxiqués, on peut trouver dans l'urine soit du pigment rouge brun, soit

des pigments biliaires normaux. L'urobiline s'y rencontre aussi quelquefois.

La suppression apporte de gros troubles dans la fonction urinaire :

La quantité d'urine émise en 24 heures diminue considérablement, et l'oligurie peut arriver jusqu'à une anurie totale pendant quelques heures. Les urines renferment des phosphates et des urates très abondants, souvent des pigments biliaires normaux, et parfois aussi, de l'urobiline.

Mais le fait le plus important de cette période est l'albuminurie, parfois considérable, qui survient environ 15 heures après la dernière injection, qui atteint son acmé le lendemain du sevrage, puis décroit progressivement pour disparaître vers le 8e jour. Cette albumine est presqu'exclusivement formée de sérine.

D'autre part, au microscope, on constate dans les sédiments urinaires de cette période :

1° Des cylindres cellulo-granuleux renfermant des cellules épithéliales des tubes urinifères, et des leucocytes ;

2° Des éléments épars : cellules de desquamation des tubes urinifères, cellules vésicales, et nombreux leucocytes.

L'albuminurie ne peut être la conséquence de troubles cardio-vasculaires, trop faibles pour créer une production d'albumine aussi intense ; ni la conséquence d'une congestion rénale aiguë, ni d'une néphrite autotoxique, qui se manifesteraient par des symptômes d'ordre général, par la présence de cylindres hématiques dans

l'urine, et qui ne se termineraient point d'une façon aussi rapide et sans laisser de traces. Cette albuminurie, étant donné les leucocytes malades et altérés qui se rencontrent à cette période dans le sang, étant donné l'exode leucocytaire à travers l'épithelium rénal, doit être classée, nous semble-t-il, dans les albuminuries leucopathiques décrites par Feuillié.

Enfin rapidement, vers le 8^{e} jour après la suppression, l'appareil rénal reprend son fonctionnement normal, et, seules, quelques décharges d'urates et de phosphates surviennent encore pendant la convalescence, au moment des crises éliminatoires.

Observation 30

M. Ch. B..., 53 ans, prend de la morphine depuis 15 ans. Pour calmer des névralgies sus-orbitaires, il a commencé par injections et il est arrivé de la sorte à 1 gramme par jour. Puis, de nombreux abcès survenus brusquement sur tout le corps, l'obligent à abandonner ses piqûres trop douloureuses et à prendre la morphine par ingestion. Par la suite, il diminue peu à peu sa dose journalière, et quand il entre au Sanatorium, il ne prend plus que 0 gr. 50 par voie digestive.

C'est un homme obèse, pesant 105 kilogrammes ; ses poumons, malgré un peu d'emphysème, fonctionnent normalement ; son cœur est un peu dilaté, et il a quelquefois des crises de fausse angine de poitrine d'origine toxique, s'accompagnant d'angoisse morale très pénible. Son foie, sensible à la pression, est un peu petit et le bord inférieur remonte environ à un travers de doigt au-dessus du rebord costal. Ce malade nous dit avoir eu, à plusieurs reprises, à la suite de maladies infectieuses, de l'albuminurie. Il n'en a pas en ce moment. Il faut toutefois signaler un œdème assez fort des membres inférieurs. Au point de vue psychique, il est un émotif, et depuis quelque temps il a des obsessions et de légères phobies. Les derniers mois de son intoxication sont marqués par de l'affaiblissement et de la fatigue intellectuelle dont il s'aperçoit et dont il souffre. C'est ce qui le décide d'ailleurs à se faire désintoxiquer.

La diminution, par doses décroissantes, est faite en 6 jours, pendant lesquels l'évacution intestinale est soigneusement entretenue par des purgatifs, du calomel, etc. Pendant toute cette période, même pendant les derniers jours, il ne présente que très peu de phénomènes d'abstinence ; il dort bien la nuit, il a bon appétit, et ne souffre pas ; cependant un léger énervement dans les jambes, survenant dans la journée, l'oblige à marcher dans sa chambre.

La période de suppression se passe sans fortes douleurs. Le cœur est toujours régulier et le pouls bien frappé se tient entre 80 et 90

pulsations, bien qu'à plusieurs reprises, cependant, le malade éprouve un violent sentiment d'angoisse, et, pendant plusieurs jours l'énervement qu'il ressent, surtout dans les jambes, l'empêche de dormir. Le foie est un peu douloureux, sécrète abondamment et la production biliaire est intense, sans qu'aucun vomissement ne survienne cependant. Ce n'est que vers le 15e jour après le sevrage que le foie reprend son volume normal ; c'est aussi à cette période que le malade retrouve un sommeil profond. Son appétit est bon ; l'état général de plus en plus satisfaisant lui permet de quitter le Sanatorium ayant retrouvé entièrement son activité et sa vigueur intellectuelles.

Urines. — Le jour de son entrée au Sanatorium (20 août) l'urine de ce malade est peu abondante, la quantité ne dépasse pas 800 cent. cubes en 24 heures ; on y trouve des urates et des phosphates assez abondants, mais il n'y a ni albumine, ni glucose, ni pigments biliaires.

Le lendemain, sous l'influence d'une hydratation plus intense, la quantité augmente et atteint 1.200 cent. cubes. Cette urine est parfaitement normale.

La veille du sevrage, sous l'influence de la déshydratation due aux purgatifs, le taux de l'émission diminue et descend à 600 cent. c. Mais à part quelques phosphates et des urates, on ne trouve dans cette urine ni albumine, ni glucose, ni pigments biliaires.

Le jour de la suppression, 26 août, l'urine est très rare dans la journée. Celle du matin, très chargée en phosphates et en urates, ne renferme pas d'albumine, ni de glucose. Mais, le soir, le réactif d'Esbach décèle dans l'urine d'une dernière émission 0 gr. 25 centigrammes d'albumine.

Pendant la nuit, le malade se plaint d'une douleur assez forte dans la région lombaire ; et c'est à peine s'il urine 60 cent. c. du soir au lendemain matin. Cette urine, véritable boue de phosphates et d'urates, une fois filtrée renferme des pigments biliaires normaux, mais surtout de l'albumine et le réactif d'Esbach en révèle plus de 2 grammes. Il n'y a pas de glucose.

Examinés au microscope, les sédiments urinaires contiennent au milieu de nombreuses cristallisations, des éléments organiques très abondants :

Ce sont d'abord des cylindres cellulo-granuleux renfermant des cellules de l'épithélium des tubes urinifères, et d'autres éléments polynucléés dont le noyau est très chromatophile, et dont le protoplasme peu net semble altéré et détruit, et qui ont l'aspect de polynucléaires en voie de disparition. On trouve aussi des éléments épars : cellules vésicales, et cellules nombreuses de desquamation rénale, enfin, on observe les mêmes éléments polynucléés, au noyau fortement coloré, au protoplasme déchiqueté et qui sont certainement des leucocytes.

Dans les jours suivants, l'albuminurie diminue et tombe à un gramme le 29 août ; le 1er septembre, l'urine ne renferme plus qu'une très faible quantité d'albumine qui disparaît totalement le lendemain. Pendant cette période, le taux d'émission augmente chaque jour, et se maintient par la suite entre 1.500 et 2.500 cent. c. Les pigments biliaires ont totalement disparu. Et l'examen microscopique que nous avons pratiqué à nouveau à la fin de la convalescence, ne nous a montré, après centrifugation, que des cellules épithéliales de la vessie et du bassinet, et nous a fait constater la disparition des cylindres et des éléments anormaux observés au moment du sevrage.

Observation 31

Mme C..., 38 ans. Il y a quatre ans, pour calmer de violentes névralgies, sur les conseils de son médecin, elle se fait quelques injections d'héroïne. L'accoutumance se produit très vite chez elle, et au bout de quelques jours, les douleurs d'abstinence qui surviennent quand elle ne se fait pas de piqûre, l'obligent à les continuer. Rapidement des phénomènes d'intoxication profonde apparaissent. En quatre ans, elle arrive progressivement à s'injecter 0 gr. 80 centigrammes par jour, et cette dose ne lui suffit même plus.

Son inappétence est très grande, et elle commence à maigrir. Elle a cependant peu diminué de poids jusqu'à ce jour, mais elle est très déprimée physiquement et psychiquement. La plus petite promenade est une fatigue pour elle, et tout effort intellectuel, même la lecture d'un journal, lui est extrêmement pénible. Elle cherche alors dans l'alcool un excitant qui lui permette de surmonter cette asthénie, et ajoute de la sorte un peu d'éthylisme à son intoxication par l'héroïne. Elle a souvent de violentes céphalées et quelquefois des nausées et même des vomissements. De nombreux abcès, surtout à la région trochantérienne, la font souffrir, et elle attribue à cette douleur, son insomnie presque complète. Cette malade est bien constituée. Ses poumons et son cœur sont normaux, le pouls très régulier et bien frappé, varie entre 80 et 90 pulsations. Ses règles ont disparu complètement vers le quatrième mois de son intoxication, et ne se sont pas reproduites depuis cette époque.

Suivant notre méthode, pour éviter les accidents particuliers dus à l'héroïne, et qui surviennent parfois pendant la suppression, ses injections sont tout d'abord remplacées par des injections de morphine, sans qu'elle souffre d'ailleurs de ce changement. Puis la morphine est diminuée rapidement, et supprimée le septième jour. Toute la période de diminution, pendant laquelle la malade a été purgée chaque matin, s'est passée presque sans douleur ; et ce n'est que la veille du sevrage qu'apparaissent quelques phénomènes d'abstinence, marqués surtout par de l'énervement des membres inférieurs.

La période de suppression se passe bien, sans grandes souffrances, il faut signaler cependant de la céphalée, quelques vertiges et un strabisme convergent assez intense ; le pouls toujours régulier et bien frappé se tient entre 75 et 85 pulsations. L'évacuation biliaire abondante, provoque d'assez nombreux vomissements, qui persistent jusqu'au lendemain matin du sevrage. L'insomnie, déjà très grande pendant l'intoxication, est complète à cette période, et la malade dort à peine une heure dans la nuit.

Dès le quatrième jour après le sevrage, une notable amélioration se fait sentir. A la période d'énervement de la suppression, suc-

cède une période de calme ; la malade s'alimente avec plaisir. La céphalée a complètement disparu ; mais le strabisme se prolonge encore pendant quelques jours.

Vers le 8e jour la malade mange beaucoup, et sa faim est intense ; après avoir perdu 4 kilog. 500 pendant le sevrage, elle reprend 3 kilog. la semaine suivante. Cependant le strabisme persiste encore jusqu'au 12e jour après la suppression. Le foie, qui avait été douloureux pendant le sevrage, s'hypertrophie un peu à cette période, et ne reprend son volume normal que vers le 15e jour. C'est aussi à ce moment que le sommeil devient profond. Les règles disparues depuis plus de trois ans, reviennent abondantes vers le 14e jour après la suppression, et en même temps, une forte excitation génitale et des désirs sexuels violents s'emparent de la malade, et persistent jusque vers la fin du premier mois de convalescence.

Ces derniers phénomènes s'apaisent alors, et la guérison s'achève, dans le mois suivant, d'une façon régulière et normale ; et la malade quitte le sanatorium au bout de deux mois complètement guérie et ayant augmenté de 7 kilog. 500 sur son poids d'entrée.

Urines. — Le jour de l'entrée (17 avril), il faut signaler une légère diminution dans la quantité d'urine émise en 24 heures : 1,400 cent. cubes. Cette urine renferme quelques dépôts d'urates et de phosphates, mais ne contient ni albumine, ni glucose. L'acide azotique y révèle des pigments biliaires normaux ; mais le réactif de Denigès n'y montre pas d'urobiline.

La transformation des injections d'héroïne en injections de morphine est marquée par une abondante production d'urates et de phosphates. Les pigments biliaires persistent. Mais à ce moment on ne trouve ni albumine ni glucose. L'examen microscopique des sédiments ne montre que de rares cellules de desquamation vésicale et rénale éparses au milieu des cristaux de sels urinaires. Dans les jours suivants la quantité d'urine émise en 24 heures diminue, et se tient aux environs de 700 à 800 cent. cubes.

Le jour de la suppression (24 avril), le taux d'émission des urines est de 250 cent. cubes seulement, et elles renferment une très forte

quantité d'urates et de phosphates ; on y constate encore la présence de pigments biliaires. L'urine émise le matin ne renferme pas d'albumine ; mais celle du soir, recueillie après l'apparition de douleurs dans la région rénale est fortement albumineuse, et l'examen au tube d'Esbach nous indique en effet 2 gr. 50 d'albumine.

Nous avons procédé à l'examen microscopique des sédiments de ces urines du matin et du soir. Dans celle du matin qui ne renfermait pas d'albumine, nous avons constaté la présence de nombreuses cellules de desquamation vésicale et de cellules épithéliales des tubes urinifères ; nous y avons aussi remarqué de nombreux éléments polynucléés, à noyaux très chromatophiles, et ayant toutes les apparences de leucocytes polynucléaires Nous y avons recherché, avec soin, des cylindres, mais nous n'en n'avons pas trouvé. Dans l'urine du soir, on retrouve en plus grande abondance encore les mêmes éléments : cellules vésicales, cellules des tubes urinifères, leucocytes polynucléaires. Mais en plus, on constate la présence de cylindres cellulo-granuleux. Chez cette malade, toutefois, les cellules renfermées dans les cylindres n'ont pas la netteté des cellules citées dans l'observation précédente. Ce sont plutôt des débris de cellules dont le noyau déformé, déchiqueté, se colore fortement, et dont le protoplasme éclaté et dispersé, est souvent très difficile à reconnaître ; cependant on distingue parfois dans le cylindre, une cellule polynucléée très nette, comme nous l'avons décrite précédemment.

Dans les jours suivants l'albumine diminue. Le 25 avril (trois jours après le sevrage) il n'y a plus qu'un gramme par litre ; le 27 avril, 0 gr. 25 centigr.; et le 2 mai, l'albumine a totalement disparu de l'urine.

Les pigments biliaires plus abondants au moment de la suppression, ont diminué dès le 3e jour, pour disparaître dans les jours suivants Enfin, le 2 mai, la quantité d'urine est de 1,800 cent. cubes, et se maintient à ce chiffre par la suite.

CHAPITRE IV

Les abcès. — La peau. — Les dents. — L'appareil génital.

Nous voulons dans ce dernier chapitre grouper un certain nombre de faits particuliers, que nous avons observés chez les morphinomanes au cours de la désintoxication. Ces phénomènes divers, qui se produisent différemment, tantôt chez un malade, tantôt chez un autre, complètent cependant, à notre avis, le tableau des modifications organiques que nous nous sommes proposé d'étudier au cours de la démorphinisation rapide et de la désintoxication.

Abcès. — Pendant de longues années d'intoxication, le morphinomane peut se faire de nombreuses injections, sans qu'il survienne aucune suppuration du fait de ses piqûres ; et si, par hasard, une injection septique produit un abcès, la guérison se fait rapidement, et tout phénomène d'infection se borne à cette localisation. Mais à une certaine période de l'intoxication, rapidement chez les uns, plus tardivement chez les autres, de nombreux abcès se forment, surtout aux endroits les plus blessés par les piqûres, abcès douloureux, qui évoluent lentement, au pus très fétide en général, riche en espèces

microbiennes, staphylocoques et streptocoques surtout, et qui provoquent chez le malade une réaction fébrile parfois très forte. Ces abcès se forment dans le tissu cellulaire sous-cutané, peuvent évoluer séparément et évacuer leur pus par des orifices différents, bien que très rapprochés parfois les uns des autres. Ils donnent alors à la partie malade l'aspect d'une large surface ulcérée, sillonnée de lambeaux de peau violacée, enflammée et prête à se sphacéler à son tour. D'autres fois, au contraire, ces abcès confluent, se collectent sous le derme, et forment alors dans le tissu cellulaire une large poche purulente qui fuse et peut provoquer de gros décollements. C'est en général à la face antéro-interne des cuisses et dans la paroi abdominale, lieux d'élection des piqûres pour le morphinomane (1), que se rencontrent ces suppurations. Avec les pansements et les soins antiseptiques, ces abcès guérissent pendant la période de diminution et les premiers jours de sevrage.

Pendant la désintoxication, alors que le malade ne présente plus aucune suppuration, alors surtout que toute cause d'infection est disparue avec la dernière piqûre, il est très fréquent de constater 8, 12 et même 20 jours après le sevrage, la formation de nouveaux abcès. Mais ces suppurations, toutes différentes des premières, ne se localisent pas en des points déterminés. Elles se produisent souvent en des endroits où depuis longtemps le morphinomane ne se faisait plus de piqûre.

(1) Citons à titre de curiosité un malade qui se faisait des injections sous la peau du front et dans le cuir chevelu.

Ces abcès surviennent brusquement, en une poussée, et peuvent être très nombreux ; nous en avons vu 17 apparaître chez un malade en l'espace de 4 jours. Ils évoluent rapidement, presque sans réaction inflammatoire : le soir, rougeur et légère induration, le lendemain matin, collection presque sans douleur, bien que quelquefois assez importante. Le pus est louable ou séreux, mais presqu'amicrobien. Ces abcès, à l'évolution si rapide, guérissent tout aussi vite, et, le plus souvent, une simple ponction est suffisante pour leur guérison.

Cette abondance d'abcès, à une période où toute cause d'infection est complètement éliminée, et en des points où, nous l'avons dit déjà, il n'y avait depuis longtemps plus de raison pour qu'il se forme une suppuration, nous a engagé à étudier la pathogénie de ces dernières collections purulentes. L'étude microscopique nous a montré dans le pus de ces abcès, d'une part un apport leucocytaire considérable, et d'autre part, l'absence presque totale d'espèces microbiennes.

Il nous semble donc que nous nous trouvons là en présence d'un phénomène purement leucocytaire. Et cette quantité de globules blancs aussi rapidement accumulés, sans lutte microbienne, et avec un minimum de réaction, doit être considérée comme un phénomène de dérivation ; et nous pouvons dire qu'il s'est produit brusquement un appel leucocytaire considérable en des points où il existait préalablement une irritation inflammatoire latente, mais insuffisante en elle-même pour être capable de produire un abcès. Et cette accumulation de leucocytes aussi rapide dans son apparition et sans phénomènes

inflammatoires, ne peut être expliquée que par l'existence dans le sang, à cette période, de leucocytes en voie de dégénérescence, trouvant en ces points un lieu de dérivation.

Peau. — Nous ne nous arrêterons point sur la coloration terreuse de la peau du morphinomane, coloration qui disparaît pendant la diminution et le sevrage, et que nous avons étudiée avec l'hypofonctionnement hépatique. Nous ne discuterons point non plus l'origine des taches bleues des intoxiqués, qui, à notre avis, sont simplement dues à l'introduction de particules étrangères dans le derme par une aiguille malpropre, flambée à l'aide d'une bougie, d'une allumette ou d'un alcool impur.

Les *glandes sudoripares*, quelquefois excitées par la morphine, ont cependant en général leur sécrétion diminuée pendant l'intoxication. Après le sevrage, elles réagissent comme toutes les autres glandes, par une hypersécrétion intense, et nous citerons l'exemple d'un morphinomane dont les crises sudorales furent tellement fortes, qu'il lui fallut pendant plus d'une semaine changer cinq et six fois de linge toutes les nuits (obs. n° 36). Ces crises s'atténuent vite, mais de temps à autre, pendant la convalescence, de nouvelles crises indiquent toujours cette hyperactivité glandulaire.

Nous avons pu plusieurs fois observer après la désintoxication une desquamation épidermique très forte. Elle se produit surtout sur les avant-bras, les mains et les jambes ; le plus souvent furfuracée, elle peut aussi se faire par larges lambeaux. Mais souvent aussi elle passe

inaperçue, étant donné l'hydrothérapie, les bains de lumière, les frictions prodiguées au malade pendant cette période.

Les ongles mal nourris pendant l'intoxication sont en général secs et cassants. Après le sevrage, ils montrent un sillon transversal très net analogue à celui qui se produit dans toute maladie où la dénutrition est prononcée.

Les **dents**, toujours altérées par l'usage de la morphine, subissent aussi l'influence de la désintoxication. Si elles sont encore peu atteintes par le processus de désintégration, elles se consolident et reprennent leur vitalité complète. Si au contraire elles sont trop altérées, une désagrégation plus intense se produit, accompagnée de violentes douleurs qui souvent ne cèdent qu'à l'avulsion.

Appareil génital. — Bien que le plus souvent les organes sexuels soient inhibés par la morphine, et par ce fait, l'érection à peine possible chez l'homme et l'éjaculation rare, il nous est arrivé d'observer certains morphinomanes n'ayant subi aucune perturbation dans leurs fonctions génitales pendant toute la durée de leur intoxication. De même chez les femmes, les règles, le plus souvent, deviennent irrégulières et peuvent même parfois totalement disparaître, mais nous avons vu aussi des malades toujours bien réglées, malgré une intoxication intense et prolongée.

Le retour des fonctions génitales chez l'homme, et des règles chez la femme, est donné par beaucoup d'auteurs comme un signe certain de guérison.

Nous ne croyons pas devoir être aussi affirmatifs, car nous avons vu, sous l'influence de la désintoxication pendant la diminution, les règles revenir chez une malade qui n'en avait plus depuis trois ans, et à laquelle nous injections cependant encore 0 gr. 12 centigr. de morphine.

Mais, à côté de ce fait, nous tenons à signaler dans un autre cas, la réapparition des règles dix jours après la suppression, chez une morphinomane intoxiquée depuis vingt-trois ans, et qui n'avait pas eu ses règles depuis vingt-deux ans.

Chez l'homme pendant la phase aiguë de désintoxication, il n'est pas rare d'observer des pertes séminales ; nous avons pu examiner le sperme de cette période chez un morphinomane qui nous disait n'avoir pas eu d'érection depuis douze ans. Les spermatozoïdes y étaient nombreux, et ils nous ont paru n'avoir subi aucune altération de forme, ni de motilité (Jamais d'ailleurs nous n'avons trouvé un seul malade nous présentant l'atrophie testiculaire signalée par Lewinstein et qu'il considère comme due à l'intoxication).

Mais ce n'est que du 10^{e} au 15^{e} jour après le sevrage que réapparaissent véritablement les fonctions génitales chez l'homme. Elles se manifestent par un violent désir sexuel; et à ce moment la sécrétion spermatique est portée à son maximum ; et nous avons pu enregistrer chez certains malades quatre et cinq pertes séminales par nuit.

Nous voyons donc encore, dans ce dernier chapitre, l'inhibition profonde qu'apporte l'intoxication par la morphine ou ses dérivés dans tout l'organisme.

Nous voyons toujours aussi le processus réactionnel intense, qui survient après le sevrage et la désintoxication, et qui se manifeste d'une même façon pour tous les organes : par l'hyperactivité fonctionnelle, et par l'expulsion des éléments altérés ou détruits, incapables de résister à l'effort considérable que demande l'organisme à cette période, et qui sont remplacés alors par des cellules jeunes et pleines de vie.

TROISIÈME PARTIE

Les modifications sanguines observées au cours de la désintoxication peuvent être ainsi résumées : pour les globules rouges, pendant la phase de suppression, hyperglobulie et altération des hématies ; pendant cette même phase, augmentation de la résistance globulaire ; pendant la convalescence, retour à l'état initial ; pour les globules blancs, pendant la phase de suppression, polynucléose suivie de mononucléose avec éosinophilie, et apparition de formes anormales ; pendant la phase de suppression, altérations leucocytaires prononcées, diminution de la résistance leucocytaire ; à la fin de la convalescence, retour vers l'état normal (1).

Ce qui frappe tout d'abord dans cet exposé, c'est le parallélisme remarquable et concordant en tous points entre les modifications hématologiques survenant au cours de cette désintoxication, et les variations de l'état du sang dans les maladies infectieuses. En effet, les trois stades successifs qui caractérisent l'évolution de la formule hémoleucocytaire des malades en cours de désintoxication : polynucléose, mononucléose, éosinophilie, rappellent exactement les trois phases de la réaction leucocytaire de la plupart des infections aiguës. De plus, l'hyperglobulie du début coïncidant avec la diminution

(1) Dr Chartier, la désintoxication rapide de la morphine et de la diacétylmorphine considérée au point de vue hématologique. *Semaine Médicale*, *7 juin 1911*, n° 23.

de la valeur globulaire, l'apparition, pendant la période de mononucléose, de leucocytes anormaux, la succession de l'augmentation numérique des grands macrophages à la lymphocytose, sont autant de points communs qui établissent des rapports étroits entre la réaction sanguine de la désintoxication et celle des infections aiguës.

D'autre part, l'augmentation de la résistance globulaire pendant la période de suppression, et son retour à l'état initial pendant la convalescence, l'abaissement de la résistance leucocytaire pendant cette première période, et son relèvement pendant la 2e phase, concordent en tous points avec ce qui se passe dans les infections aiguës. La période de suppression, c'est-à-dire celle des premiers jours qui suivent le sevrage, correspond bien à la phase aiguë primitive des infections, et la 2e phase, qui est comprise entre le 12e et le 40e jour après le sevrage, correspond à la période de défervescence et de convalescence des maladies aiguës. Or, remarquons qu'il n'existe jamais d'élévation thermique au cours de la désintoxication morphinique, et qu'on ne peut mettre sur le compte d'une poussée fébrile ces réactions leucocytaires de la désintoxication.

L'hyperleucocytose avec polynucléose de la phase de suppression doit être le fait, selon nous, d'une réaction hématopoiétique et d'une action chimiotaxique analogues aux phénomènes d'origine microbienne dans les maladies infectieuses ; mais dans les désintoxications, la cause intime de ces réactions sanguines doit s'expliquer par la présence dans le sang et les humeurs de certaines substances dont la nature peut prêter à discussion.

Deux hypothèses peuvent être posées, selon que l'on admet que le phénomène d'accoutumance au toxique est analogue à un phénomène d'immunité microbienne, et qu'il est le résultat, comme le croit M. C. Gioffredi (1) de la sécrétion d'une antimorphine neutralisant la morphine, ou suivant qu'on le considère comme étant dû à l'adaptation progressive et élective des cellules de l'organisme au produit toxique contenu dans les humeurs.

Dans le premier cas, on pourrait prétendre que, de même qu'une antitoxine injectée à un organisme exalte les réactions hématopoiétiques et chimiotaxiques, de même l'antitoxine de l'organisme vis-à-vis de la morphine, ne se trouvant plus contrebalancée, au cours de la désintoxication, par l'apport journalier d'une quantité équivalente du toxique, détermine dans cet organisme un excès de réaction, se traduisant par l'hyperleucocytose avec polynucléose, et par les diverses modifications hématologiques que nous avons décrites pendant la période de suppression.

Toutefois, l'existence d'une antitoxine dans l'organisme du morphinomane, bien qu'elle ne soit pas définitivement controuvée, ne paraît pas probable, en raisons de certaines expériences, et en particulier de ce fait que le sérum de morphinomane n'a, suivant M. Ehrlich, aucune propriété antitoxique vis-à-vis de la morphine. Il semble donc, à l'heure actuelle, que l'accoutumance vis-à-vis de la morphine est seulement le résultat d'une adaptation du protoplasme à un milieu nouveau : les

(1) Gioffredi, *Giorn. intern. delle sevrage med.* 1900, XXII, p. 790.

cellules s'emparent de la substance toxique en l'incorporant, modifiée ou non, à leur masse protoplasmique. Dès lors, toute modification apportée dans l'équilibre toxique des humeurs, détermine dans les cellules de l'organisme des modifications structurales, qui se traduisent par le passage dans le sang de débris cellulaires et de produits albuminoïdes de désintégration protoplasmique.

Or, les expériences de M. Büchner ont montré que certains principes résultant de la destruction des tissus et de la transformation des albumines, jouissent des mêmes propriétés chimiotaxiques que les toxines microbiennes. Nous attribuons donc aux produits résultant de la transformation des tissus sous l'influence du déséquilibre toxique des humeurs, un rôle de chimiotaxie et d'excitation des organes hématopoiétiques se traduisant pendant la première période de désintoxication par l'hyperglobulie avec hyperrésistance, et par l'hyperleucocytose avec polynucléose.

La mononucléose de la deuxième période qui est une mononucléose réelle, est la continuation directe et logique de la réaction primitive, tout comme dans la plupart des maladies infectieuses aiguës. Dans la désintoxication morphinique, la cause qui produit la réaction sanguine, c'est-à-dire le processus de transformation cellulaire, est toujours considérable et d'une certaine durée ; c'est pourquoi, à la réaction primitive exaltant les fonctions des organes hématopoiétiques, succède toujours une réaction des organes lymphoïdes, se traduisant par la mononucléose. Plus lente à se produire, mais aussi plus

durable, cette mononucléose complète l'œuvre de la polynucléose du début, en ayant comme rôle, à la fois, celui de la phagocytose des produits de désintégration cellulaire et celui de résorption des polynucléaires en état de dégénérescence.

Le passage dans la circulation sanguine de formes leucocytaires anormales est une preuve de la vivacité de cette réaction hématopoiétique. La persistance, jusque vers le 30e ou le 40e jour après le sevrage, d'un nombre considérable de grands macrophages, et l'éosinophilie, qui survient à cette période, en indiquant la terminaison de la réaction de l'organisme, montrent bien quelle doit être la durée d'un traitement de désintoxication.

La désagrégation des différents tissus de l'organisme, pendant la phase du sevrage, est mise en évidence par toutes les manifestations cliniques qui surviennent à cette période, du côté de l'intestin, de la peau et de toutes les glandes en général, et que nous avons étudiées dans les précédents chapitres.

Nous avons cité, à propos des réactions hépatiques au cours de la désintoxication, les récentes expériences de M. Albanese (1) qui montrent combien est grande l'avidité des organes d'un animal accoutumé à la morphine, puis désintoxiqué, vis-à-vis du même poison. Nous avons vu que le foie d'animaux intoxiqués et sevrés depuis deux ou trois jours, a la propriété de détruire ou de transformer dans des proportions considérables, la

(1) Albanese, *loco citato*.

morphine contenue dans la solution qui les baigne. Mais si le foie possède cette propriété au plus haut point, d'autres organes ou tissus, comme les reins, les muscles, etc., ont une influence identique vis-à-vis de la morphine en solution. Ce pouvoir de transformation qu'ont les organes d'animaux intoxiqués, transformation qui résulte évidemment d'une puissante affinité de leur protoplasme pour le poison, laisse à penser quelles doivent être les modifications de ces protoplasmes, *in vivo*, lorsqu'ils sont définitivement privés de morphine.

Or, il est vraisemblable qu'il faut attribuer aux leucocytes faisant œuvre de phagocytes au moment de la désintoxication, non seulement un pouvoir de résorption des produits de désintégration en circulation dans le sang, mais encore, à l'image de ce qui se passe dans les inflammations, un rôle actif de phagocytose envers les cellules en voie de dégénérescence des différents tissus de l'organisme.

Mais, outre cette fonction générale, selon laquelle les leucocytes interviennent dans la transformation et la réparation des tissus, ces leucocytes réagissent pour eux-mêmes pendant cette période de suppression, et en cela il y a une distinction à établir entre le processus de désintoxication et les processus infectieux. On sait, en effet, quel est le rôle des leucocytes dans l'absorption et la répartition des poisons. M. Maurel a montré qu'ils sont les premiers à subir l'influence des toxiques introduits dans l'organisme et quel rôle important ils prennent dans les phénomènes d'accoutumance ; des expériences de MM. Arnozan et Carles, il résulte que les

médicaments introduits par voie hypodermique sont dans leur plus grande partie incorporés par les leucocytes; et les recherches chimiques de M. Lancelin (1) ont prouvé que les leucocytes d'animaux intoxiqués par la morphine contiennent une quantité assez considérable de ce poison.

Nous sommes donc amené à penser que les leucocytes sont les premiers éléments de l'organisme qui subissent, dans leur constitution protoplasmique, les modifications résultant de la suppression de l'apport habituel du toxique. La dégénérescence doit être, tout au moins pour un bon nombre d'entre eux, le prix de cette suppression ; et ceci explique, selon nous, le nombre relativement considérable de leucocytes morts ou dégénérés reconnus dans le sang par différentes méthodes, la présence dans les urines de leucocytes en voie de désintégration, et enfin ces collections purulentes non inflammatoires, que nous avons signalées plus haut. Une telle dégénérescence leucocytaire est exceptionnelle dans les leucocytoses d'origine infectieuse, et c'est en quoi le processus leucocytaire de la désintoxication nous semble se séparer de celui des maladies microbiennes aiguës.

De même que la polynucléose, l'hyperglobulie de la première phase de la désintoxication est le fait de la suractivité des organes hématopoiétiques, sous l'influence des modifications humorales et des pertes séreuses abondantes faites par l'organisme pendant cette période. Mais, contrairement aux globules blancs, le globule

(1) Lancelin, *Morphinisme et infection. Rôle des leucocytes*, th. Bordeaux, 1902.

rouge ne nous paraît pas subir dans le sang, du fait de la désintoxication, une désintégration primitive, directement en rapport avec la disparition du toxique habituel dans le plasma.

En effet, outre qu'il n'existe aucune phase d'hypoglobulie, nous ne trouvons pas dans le sang les lésions globulaires caractéristiques d'une destruction intense des hématies, ni les modifications morphologiques traduisant un processus de réparation consécutif à une violente destruction hématique. De plus, la plus grande coagulabilité du sang et l'augmentation de la résistance globulaire après le sevrage seraient peu en rapport avec l'hypothèse d'une destruction globulaire.

Ces résultats de l'examen hématologique concordent, d'ailleurs, avec ce que l'on sait du rôle des globules rouges dans la plupart des intoxications par les alcaloïdes ; M. Maurel considère, en effet, que leur action est très faible dans l'absorption des poisons, et M. Lancelin ne trouve pas de morphine dans les globules rouges, contrairement à ce qui a lieu pour les globules blancs.

Nos expériences corroborent également ces données : 1° nous avons vu que les hématies des intoxiqués présentent vis-à-vis des solutions salines une fragilité plutôt supérieure à la normale, ce qui tend à prouver que l'accoutumance de l'organisme à la morphine n'a pas augmenté leur résistance en général et, par conséquent, les a peu intéressés ; 2° bien que, *in vitro*, les hématies d'individus sains soient nettement altérées par la morphine et surtout par l'héroïne, nous avons montré qu'il n'existe pas, pour les hématies d'individus intoxiqués compara-

tivement aux individus sains, de résistance particulière à la morphine ou à l'héroïne, ce qui laisse à penser que, *in vivo*, l'intoxication ne provoque aucune adaptation de l'hématie, et probablement aussi aucune modification de sa composition chimique.

Enfin, les expériences que nous avons faites sur le sérum des morphinomanes et des héroïnomanes nous ont montré : 1° que le sérum normal n'est nullement hémolysant pour le globule rouge d'un intoxiqué, même au bout de plusieurs jours, ce qui peut laisser croire que la suppression du toxique dans le plasma ne provoque pas d'altération de l'hématie ; 2° que le sérum de désintoxiqué n'est nullement hémolysant ni pour l'individu sain, ni pour l'intoxiqué, ce qui tend à prouver qu'au cours de la désintoxication le sang ne contient aucune substance hémolysante.

Pour toutes ces raisons, nous pensons qu'il n'y a point dans le sang, du fait de la désintoxication, une destruction directe et primitive des globules rouges.

Cependant, parmi les manifestations cliniques de la suppression, il est un phénomène qui prime tous les autres : c'est l'hyperactivité fonctionnelle du foie, qui se manifeste par l'énorme quantité de bile expulsée dans les selles et dans les vomissements, et par l'augmentation douloureuse de son volume. Cette énorme quantité de bile ne peut provenir que d'une transformation excessive de l'hémoglobine en pigments biliaires ; elle est donc la preuve indirecte que les hématies subissent à cette période une destruction considérable. Notons, d'ailleurs, que l'on rencontre dans le sang un certain nombre de

leucocytes chargés d'hémoglobine. Mais nous pensons que ce processus de destruction des hématies a lieu dans les tissus, et qu'il est un phénomène secondaire au processus de rénovation qui s'opère dans tous les organes, fortement congestionnés, et principalement dans le tissu hépatique lui-même dont on connaît le rôle important dans l'absorption et l'élimination de la morphine.

Les conclusions de cette étude confirment en tous points les principaux articles du traitement par la suppression rapide. Elles nous montrent l'utilité de la méthode dite d'élimination consistant en l'emploi des purgatifs répétés, de la diurèse, des sudations, etc., ces pertes séreuses ayant pour but : 1° de débarrasser l'organisme du toxique dont il est imprégné ; 2° de faciliter l'exonération des sécrétions glandulaires ; 3° d'activer l'hématopoièse ; 4° de faciliter l'expulsion des produits de désintégration cellulaire résultant de la rénovation des différents tissus de l'organisme. Et elles nous expliquent également l'utilité des injections de sérum qui favorisent l'hématopoièse et augmentent la diurèse, et celles de la diète liquide qui facilite l'activité leucocytaire.

Enfin cette étude nous donne la preuve théorique de la supériorité de la désintoxication rapide sur les autres méthodes, brusque, et lente. La méthode brusque, modifiant trop brutalement l'équilibre toxique de l'organisme, provoque une dégénération trop violente et trop rapide des éléments cellulaires et ne permet pas la réaction leucocytaire ; elle agit en somme comme une inoculation microbienne massive qui ne laisse pas à l'organisme le temps de réagir.

D'autre part, il faut reprocher à la méthode lente de ne pas déterminer une réaction suffisamment intense de l'organisme et une rénovation assez complète de ses éléments ; elle agit vis-à-vis de la régénération sanguine comme le font les hémorragies répétées ou les maladies à évolution chronique : la réparation se fait incomplètement et lentement, expliquant ainsi la persistance d'un état général asthénique et anémique. C'est pourquoi, si l'on provoque, par des évacuations abondantes, chez ces malades ayant subi une suppressien lente et non guéris, l'élimination rapide des produits de transformation de la morphine ou de l'héroïne encore retenus dans l'organisme, on détermine ainsi par différents mécanismes un nouveau processus de régénération cellulaire analogue à celui de la désintoxication rapide.

L'intensité, la durée du processus réactionnel de la désintoxication sont évidemment en rapport avec le degré de l'intoxication, l'activité des organes hématopoiétiques, en un mot, avec la plus ou moins grande résistance de l'état général. Toutefois, il est remarquable de voir combien est régulière l'évolution de ce processus, dont les périodes se suivent rigoureusement, la durée de chacune se tenant même dans des limites étroites. Et en étudiant la durée des réactions de tous les morphinomanes ou héroïnomanes nous avons constaté que la polynucléose atteignait son maximum au 4^{e} ou 5^{e} jour après le sevrage, et que la phase de mononucléose commençait vers le 12^{e} jour pour revenir vers la normale aux environs du 40^{e} jour après la suppression. Nous avons vu aussi les éosinophiles diminuer ou disparaître pendant la période

aiguë du sevrage, augmenter de nombre, dépasser leur chiffre initial, et atteindre leur maximum vers le 25e jour qui suit la dernière injection. De même, dans les maladies aiguës, on considère l'augmentation des éosinophiles succédant à la polynucléose, comme une preuve de la terminaison de la maladie, et de l'entrée en convalescence. Cette désintoxication rapide se présente donc comme une véritable maladie analogue aux infections à évolution cyclique. Or, il est intéressant de constater que cette comparaison qui ressort aussi nettement de nos résultats hématologiques, a été déjà faite par M. Sollier dans son article de 1894, en se basant seulement sur des considérations cliniques.

Mais, tandis que dans les maladies infectieuses, on ne saurait établir une équation exacte entre la formule hémoleucocytaire et la plus ou moins grande gravité de l'affection, dans la « maladie de désintoxication », où les facteurs de gravité sont par avance bien déterminés, hyperleucocytose avec polynucléose considérable signifie toujours bonne réaction de défense de l'organisme, c'est-à-dire, bénignité et rapidité de la désintoxication ; par contre, une faible réaction polynucléaire et une tardive mononucléose sont les indices d'une désintoxication plus lente et d'une convalescence retardée. De la sorte, l'examen hématologique est d'une utilité incontestable pour le pronostic et le traitement de cette désintoxication.

Cependant, certains malades atteints dans l'un ou dans l'autre de leurs organes les plus importants de l'élimination des toxiques, foie, reins, etc., ou encore se trouvant

dans un état de cachexie avancée, peuvent présenter cette réaction sanguine plus tardive ou incomplète. C'est ainsi que les observations d'un paludéen et d'un alcoolique (obs. 9 et 14), montrent la faible réaction hématologique de ces malades : pendant la première période ils n'ont qu'une très faible polynucléose, qui, au lieu de diminuer normalement vers le 12e jour, persiste pendant plusieurs semaines, puis la mononucléose de la seconde période, à peine sensible, se prolonge jusqu'à la fin de leur séjour au sanatorium.

D'autre part, l'association de certaines intoxications (alcoolisme, intoxication par les hypnotiques, véronal, trional, sulfonal), est une condition défavorable aux réactions de désintoxication en général, et aux réactions sanguines en particulier. Et nous citerons l'exemple d'un morphinomane intoxiqué par le véronal, et qui, au cours de sa désintoxication, a présenté un état spasmodique généralisé persistant pendant 20 jours et se terminant à cette époque par une crise épileptiforme (obs. 33).

Parallèlement d'ailleurs aux faibles réactions sanguines on remarque toujours chez ces malades une faible augmentation de poids, et d'autre part, on peut constater chez eux un état constant de dépression physique et psychique, qui se prolonge pendant de longues semaines.

Peut-on désintoxiquer tous les morphinomanes ? Malgré les nombreuses objections qui ont été émises contre la démorphinisation de certains malades très cachectisés

par l'intoxication, ou atteints d'une affection grave, surajoutée et capable d'entraîner des désordres importants au moment du sevrage, nous dirons que, sauf quelques rares exceptions, il est possible de démorphiniser tous les malades.

En premier lieu, tous les morphinomanes ne présentant pas d'autres affections que celles résultant de l'intoxication peuvent et doivent être désintoxiqués. Le mauvais fonctionnemént hépatique, l'anurie presque complète, l'irrégularité et la faiblesse cardiaque, en un mot l'état général le plus mauvais, ne sont pas une contre indication. Sous l'influence d'un traitement d'élimination intense, les malades s'améliorent déjà pendant la diminution, et peuvent supporter le sevrage après une sérieuse désintoxication, pour reprendre plus ou moins rapidement, par la suite, leur force et leur activité. Nous citerons l'exemple d'un morphinomane extrêmement cachectique, couvert d'abcès, dont le poids était tombé de 96 à 56 kilogrammes, et qui au moment de son arrivée au Sanatorium présentait de gros troubles cardio-vasculaires, respiratoires, et rénaux; de fréquentes intermittences cardiaques, la cyanose et la frigidité des extrémités, l'anurie presque totale, et l'état comateux dans lequel il était plongé, indiquaient en lui l'ultime période de l'intoxication morphinique. Et cependant, sous l'influence d'une très forte élimination, dès le début du traitement, nous avons vu son état général devenir moins grave pendant la diminution, et nous avons pu sans inquiétude sérieuse lui supprimer sa morphine dans les jours suivants. Une notable amélioration

s'est alors fait sentir, et il est parti complètement guéri après 2 mois de convalescence, ayant augmenté de 14 kilogrammes.

D'autres observations que nous avons recueillies viennent confirmer ce fait. Et nous dirons que, même à une période qui paraît terminale et fatale, il est du devoir du médecin de tenter quand même la désintoxication, dont le pronostic, dans ces cas extrêmement graves, doit cependant comporter des réserves.

D'autre part, y a-t-il dans certaines maladies organiques associées au morphinisme une contre indication pour la désintoxication ? Nous ne le croyons point, sauf dans quelques rares exceptions. Et nous dirons que, d'une façon générale, tout malade présentant une affection concomitante peut être désintoxiqué.

C'est ainsi que nous avons vu des morphinomanes atteints de graves lésions cardiaques supporter facilement le sevrage. Nous tenons à citer ici, comme exemple, le cas d'un homme de 58 ans, morphinomane depuis plus de 20 ans, emphysémateux, dont l'auscultation du cœur très dilaté, révélait une insuffisance tricuspidienne, et qui, malgré de fortes crises d'emphysème pendant sa suppression, acheva rapidement sa guérison sans présenter, à aucun moment de son traitement, le moindre trouble cardiaque, et qui, depuis lors, supporte avec beaucoup plus de facilité les crises d'emphysème qu'il a encore.

Il ne faut pas croire d'ailleurs que la désintoxication rapide apporte de grosses modifications dans les phénomènes cardio-vasculaires. Chez la plupart des morphi-

nomanes, le cœur est toujours régulier pendant la période de sevrage ; quelquefois le pouls devient un peu plus rapide, variant alors entre 80 et 100 pulsations. Mais toutefois, il importe ici de faire une réserve pour les héroïnomanes, qui assez souvent présentent quelques modifications des phénomènes cardiaques, caractérisées par de la rapidité et de l'arythmie ; l'origine de ces troubles est due probablement à l'action toute particulière de l'héroïne sur le bulbe ; la durée en est courte d'ailleurs, et ils disparaissent en général au bout de quelques heures. Naturellement, pendant cette période, une surveillance continuelle est nécessaire pour la plus grande sécurité du malade.

L'albuminurie par lésion rénale n'est point non plus une contre indication pour la suppression ; et même chez les malades qui en présentent, il n'est pas rare de la voir diminuer, et même parfois disparaître pendant la convalescence. D'autre part, nous avons vu, dans un précédent chapitre, que l'albuminurie passagère de la désintoxication ne crée pas de lésion rénale.

La glycosurie ne crée aucun trouble particulier pendant le sevrage, et n'est guère influencée d'ailleurs par la suppression de morphine.

Les affections douloureuses : sciatique, radiculites, névralgies, causes de l'intoxication, ne doivent pas empêcher la désintoxication. De nombreux malades redoutent le moment où ils ne s'injecteront plus de morphine, parce qu'ils croient que les douleurs apparaîtront à nouveau plus vives et plus intenses. Le plus souvent pourtant il n'en est pas ainsi, et nous avons vu des sciatiques, des

névralgies faciales, une radiculite post zostérienne, dont les douleurs, persistant pendant l'intoxication, ont complètement disparu après le sevrage. Nous avons essayé d'expliquer ces guérisons par la rénovation et la transformation générale de tous les éléments de l'organisme. Est-ce la vraie raison ? nous n'oserions l'affirmer. Mais quoi qu'il en soit, une guérison absolument complète s'est maintenue depuis ce moment.

Dans le tabes, ainsi que le prouvent les observations du Dr Mathieu, les crises gastriques sont prolongées par l'usage de la morphine. Là encore, la nécessité de la désintoxication s'impose. Mais, par contre, les douleurs généralisées ne permettent pas toujours la suppression.

Dans ces cas encore, cependant, il faut établir un traitement rationnel de diminution et de désintoxication. En favorisant l'élimination, l'état de l'organisme s'améliore, le malade reprend du poids, et il lui est possible alors d'attendre, dans de meilleures conditions générales, la terminaison de cette période douloureuse. De la sorte, même dans les cas où la morphine ne peut être entièrement supprimée, le traitement de désintoxication est utile, car souvent le malade, par accoutumance, est arrivé progressivement à s'injecter une dose cachectisante, nullement nécessaire pour calmer la douleur ; et, après la diminution et la désintoxication, il obtient le même soulagement avec des doses moindres. Il est donc du devoir du médecin d'avertir le tabétique qui se morphinise, qu'en favorisant continuellement l'élimination de cette morphine aussitôt qu'elle est absorbée, il subira moins les effets de l'accoutumance

et pourra se tenir à de faibles doses, qui seront peu nuisibles à son état général.

Nous sommes beaucoup moins affirmatifs pour conseiller la démorphinisation chez les tuberculeux. Car, si à la première période de l'infection la désintoxication a les plus heureux résultats, souvent, au contraire, dans les périodes plus avancées, elle excite les progrès de la bacillose et hâte son évolution.

Enfin, dans le cancer où la suppressiou totale de la morphine serait presque inhumaine, il faut, tout comme nous l'avons dit déjà pour les douleurs tabétiques, diminuer le plus possible le toxique que prend le malade, pour l'éloigner de la dose cachectisante, et alors, par l'élimination et la désintoxication, de faibles quantités deviennent aussi calmantes et quelquefois même plus, que ne l'étaient auparavant des doses beaucoup plus fortes.

Observations cliniques

Observation 32

Suppression ne présentant que les phénomènes ordinaires du sevrage par la méthode rapide.

Dr C . , 37 ans, bien constitué, n'a eu que la rougeole dans sa jeunesse. Pendant qu'il était interne en médecine, pour calmer des douleurs névralgiques dentaires, il se fait quelques injections de morphine, qu'il continue ensuite pendant un an à la dose de 0 gr. 02 et 0 gr. 03 centigr. Brusquement il cesse ces injections, sans éprouver aucun phénomène d'abstinence, sauf une légère céphalée et une insomnie de quelques nuits. Et après, il n'éprouve plus aucun besoin de morphine et reprend sa vie normale.

A la suite d'un fort surmenage, il y a huit ans, il recommence ses injections pour se procurer du sommeil. Pendant toute une année il se tient à de très faibles doses : 0 gr. 01 et 0 gr. 02 centigr. Mais, dans les années qui suivent, il augmente rapidement et il arrive progressivement à s'injecter environ 1 gr. 50 de morphine par jour. Peu à peu il présente des phénomènes de plus en plus graves d'intoxication. La constipation est très intense, s'accompagnant de violentes coliques. Il perd totalement l'appétit, maigrit beaucoup et son poids tombe de 79 à 58 kilogr. Son foie devient très douloureux, et ces douleurs sont quelquefois spontanées. Il a des palpitations fréquentes. Tout désir génital est complètement disparu en lui.

Sous l'influence de la morphine, la quantité d'urine émise en 24 heures s'abaisse rapidement et se tient d'une façon régulière entre 300 et 400 cent. cubes par jour. Cette oligurie est entrecoupée cependant une ou deux fois par mois, par une crise de polyurie, qui dure un ou deux jours, et pendant laquelle le malade urine 2,500 à

3,000 cent. cubes. Jamais, nous dit-il, cette urine n'a renfermé d'éléments anormaux, ni albumine, ni sucre, ni pigments biliaires.

Il a de la céphalée, des vertiges, des troubles de la vue (scotomes, mouches volantes) et de l'amblyopie. Son sommeil est profond, mais souvent hanté de cauchemars, il a même parfois dans la journée des hallucinations zoopsiques qui lui font voir des crapauds, des serpents et des rats. Enfin ses facultés intellectuelles sont très affaiblies, il est dans un état d'obnubilation constante, sans mémoire, sans jugement, sans volonté, et tout travail cérébral lui est extrêmement pénible.

Tels sont les symptômes que nous présente ce malade à son arrivée.

Malade facile, ne demandant qu'à guérir, il se prête volontiers au traitement. La diminution s'effectue normalement en sept jours pendant lesquels il prend un purgatif quotidien d'eau de Sedlitz et 0 gr. 02 centigr. de calomel. Ces purgatifs, pendant les deux premiers jours, combattent assez difficilement la constipation, mais bientôt apparaît une abondante évacuation biliaire qui se manifeste par de nombreuses selles.

Son teint bistré et terreux pendant l'intoxication s'éclaircit déjà pendant la diminution. Il mange un peu plus qu'auparavant, et son sommeil est plus calme. Il arrive presque sans douleur au jour de la suppression.

Quelques heures après la dernière injection il ressent les premiers phénomènes d'abstinence marqués par des sueurs abondantes et une forte salivation, puis surviennent de l'énervement dans les articulations et des crampes musculaires assez fréquentes. Les vomissements biliaires apparaissent dans la soirée et se renouvellent plusieurs fois dans la nuit. Il a de la céphalée, et quelques douleurs au niveau du foie. L'urine, très rare, est le soir fortement albumineuse, mais ne renferme pas de pigments biliaires.

Tous ces phénomènes s'amendent et disparaissent en partie le lendemain. L'urine, encore très albumineuse, est plus abondante.

Puis le 3e jour après le sevrage, le malade est beaucoup mieux. Il boit avec plaisir, et peut manger un peu de viande blanche.

L'urine, dont la quantité a beaucoup augmenté : 1,100 cent. cubes, ne renferme plus qu'un nuage d'albumine, qui disparaît le lendemain.

Le 5e jour le malade dort quelques heures mais il ne retrouve son sommeil réel et profond que la 12e nuit, brusquement, et il continue par la suite à dormir régulièrement onze heures sans interruption.

La quantité d'urine augmente de jour en jour et le 8e jour elle est de 3,200 cent. cubes en 24 heures. Par la suite, pendant quelques semaines, elle se maintient aux environs de ce chiffre.

Pendant la suppression et le sevrage, la déshydratation fait perdre 8 kilogr. à ce malade. Il les reprend dans les dix jours suivants.

Son appétit est intense et sa faim toujours inassouvie.

Son état intellectuel s'améliore rapidement. Il devient très gai, enjoué, recherche la discussion et selon son expression « c'est un véritable réveil de son esprit. »

Ses fonctions génitales reprennent brusquement leur activité au 16e jour après le sevrage. Il a deux et trois pertes séminales chaque nuit et ses désirs sexuels sont très violents.

Le 20e jour est marqué par une crise éliminatoire très nette, qui dure environ 24 heures et pendant laquelle il a des sueurs abondantes, de la céphalée, de l'insomnie et un état général de malaise. Le lendemain il reprend son activité physique et intellectuelle et il achève par la suite sa guérison d'une façon régulière. Il part du sanatorium, ayant augmenté de 8 kilogr. sur son poids d'entrée. Nous l'avons revu deux mois après, il avait encore augmenté de 6 kilogr. et se considérait comme parfaitement guéri.

Observation 33

Intoxication par la morphine avec véronal surajouté. — Pendant le traitement de désintoxication, état spasmodique se terminant par une crise épileptiforme.

M. H..., 41 ans, prend de la morphine depuis 4 ans à dose quotidienne de 2 grammes. Au début de son intoxication, alors qu'il

ne prenait que de la morphine, il a essayé de supprimer lui-même brusquement son toxique, et au prix de grandes souffrances, il est resté 15 jours sans se faire d'injections. Mais alors, il est obligé de recommencer, car ses souffrances deviennent intolérables. Depuis 6 mois, pour combattre l'insomnie due à son état d'intoxication grave, il prend en plus du véronal dans des proportions variant entre 3 et 4 grammes par nuit.

Quand il arrive au Sanatorium, il présente tous les phénomènes d'une intoxication profonde. Mais en plus, sous l'influence du véronal associé à la morphine, ce malade se trouve plongé dans un état de profonde torpeur ; il est presqu'incapable d'un mouvement volontaire, et sa parole embarrassée, mâchonnée, hésitante et mal articulée, lui donne l'apparence d'un paralytique général.

Son cœur est normal. L'auscultation pulmonaire décèle une tuberculose légère des deux sommets.

Le foie est petit et son bord inférieur remonte à plus d'un travers de doigt au-dessus des fausses côtes.

Les urines, en faible quantité, ne renferment ni albumine, ni sucre, ni pigments biliaires.

La diminution faite en 6 jours est très bien supportée. Pendant toute cette période, l'urine ne renferme ni albumine, ni sucre, ni pigments biliaires ; mais l'oligurie est très marquée : 400 cent. cubes ; et il faut signaler d'abondants dépôts de phosphates et d'urates.

La période de suppression s'est passée très normalement, sans grandes douleurs. Cependant, quelques phénomènes douloureux dans la région rénale coïncident avec une oligurie intense et une albuminurie brusque et considérable apparaissant dans la nuit suivant la dernière injection.

Le lendemain, l'examen au tube d'Esbach révèle 0 gr. 80 d'albumine. Dans les jours suivants, la quantité diminue, et il n'y en a plus aucune trace le 6e jour après le sevrage.

Le jour de la suppression, des pigments biliaires normaux apparaissent dans l'urine, pour disparaître totalement vers le 4e jour après le sevrage. Par la suite la quantité d'urine devient normale et se maintient entre 1,500 et 1,800 cent. cubes par 24 heures.

Le fait important de cette observation est l'état particulier survenu pendant la désintoxication, chez ce malade, intoxiqué en plus par le véronal, et que nous n'avons constaté chez aucun autre morphinomane.

Après la phase aiguë de suppression, le malade tombe dans un état de demi-torpeur, de faiblesse et d'asthénie profonde, qui s'accentue chaque jour et se complique bientôt d'un état spasmodique très grand ; c'est d'abord la marche qui devient presque impossible ; puis peu à peu tous les mouvements qu'on lui commande, lui sont extrêmement difficiles à accomplir : si on lui dit de fermer les yeux, par exemple, d'abord il ne peut pas, puis quand il y est parvenu, il les ferme à outrance, et ne peut plus les ouvrir, qu'au prix des mêmes efforts qu'il lui a fallu pour les fermer. Sa parole est scandée, martelée, trémulante. Ses réflexes tendineux sont tous très vifs, il a de la trépidation épileptoïde (2 à 3 secousses seulement), pas de signe de Babinski.

La nuit, son sommeil paraît assez profond, car il ne bouge pas, même si on fait du bruit autour de lui. En réalité il ne dort pas, il entend tout ce qui se passe et s'en rend compte. Mais cependant, il est plongé dans un état de rêve permanent, et il a des crises hallucinatoires devenant presque de vraies hallucinations quoiqu'en même temps il ait conscience des phénomènes extérieurs. Son rêve est professionnel, se rapportant presque toujours aux choses de sa vie, il se termine toujours tristement, mais il n'est ni terrifiant, ni zoopsique. Parfois cependant il est angoissant, mais le malade éprouve à ce moment une sensation réelle d'oppression thoracique.

Très triste, mélancolique, il n'a pas confiance dans la guérison, il voit sa situation perdue, et manifeste quelques idées de suicide. Au lieu de prendre du poids, il perd encore 800 grammes en une semaine.

Cet état dure de la sorte 19 jours.

A ce moment, dans la nuit, et sans que rien la veille ne l'ait fait prévoir, survient une crise épileptiforme très nette, précédée pendant quelques heures d'un état très hallucinatoire. Cette crise

débute par deux cris, suivie d'une période convulsive assez courte (5 ou 6 minutes au plus), puis de stertor et d'un sommeil très profond. Il n'y a eu aucune émission involontaire d'urine.

A la suite de cette crise, le malade reste obnubilé jusque dans l'après-midi du jour suivant. Ses pupilles sont très inégales pendant toute cette période.

A partir de ce moment, on constate une transformation complète dans son état général. L'état spasmodique cesse immédiatement ; dès le jour même, il peut se lever et marcher seul, alors qu'avant il lui était impossible de se tenir debout et de marcher sans aide. Les tressaillements myocloniques, les tressautements des membres inférieurs surtout ont disparu, ainsi que la raideur de tout le corps. Les réflexes encore un peu vifs, ont beaucoup diminué d'intensité. Les pupilles restent encore inégales, mais d'une façon variable.

Le sommeil est plus léger, plus réel, moins rêveur, ou, tout au moins, le malade ne se rappelle plus ses rêves qui n'ont plus le caractère hallucinatoire. Son état mélancolique étant complètement disparu, il a confiance dans la guérison, il fait des projets de voyage et songe à reprendre sa vie.

Il augmente de 2 kilogrammes dans la semaine qui suit cette crise.

Vers le 30e jour après le sevrage, il a une nouvelle crise éliminatoire : rêves, cauchemars, sudation abondante, état de malaise prolongé toute la matinée et qui cessent avec l'action d'un purgatif.

Il part complètement guéri ayant repris 9 kil. 500.

Cette observation nous montre quels troubles peut apporter, pendant la période de sevrage, une intoxication surajoutée. Ces troubles, très variables d'ailleurs, persistent quelquefois, ainsi que nous le voyons ici, assez longtemps après la suppression. Ils cèdent néanmoins au traitement de désintoxication, et l'organisme réagit alors, bien que plus tardivement, et retrouve par la suite sa force et son entière vitalité.

Observation 34

Désintoxication rapide d'un morphinomane avec rétrécissement mitral et tuberculose.

M. J. R..., 22 ans, par dilettantisme prend d'abord de la morphine à faible dose, puis de l'héroïne et enfin de la cocaïne. Il abandonne rapidement ces deux derniers toxiques, et quand il entre au Sanatorium, il prend 0 gr. 80 centigrammes de morphine, dose à laquelle il est arrivé en un an.

A son entrée, son état physique est extrêmement mauvais. Il présente des phénomènes d'intoxication grave. Son amaigrissement est considérable, il pèse 42 kilogr. 500, il n'a aucun appétit, et sa constipation est opiniâtre. Mais il a en plus de cette intoxication, un rétrécissement mitral pur, sans grands symptômes fonctionnels d'ailleurs, et l'auscultation nous révèle une tuberculose au premier degré, des deux sommets pulmonaires.

Le foie est gros, sensible à la pression et déborde les fausses côtes de plus d'un travers de doigt.

L'urine, en quantité un peu au-dessous de la normale, ne renferme ni albumine, ni glucose, mais on y trouve quelques pigments biliaires.

Le malade dort très mal, son sommeil est hanté de cauchemars. Il a quelquefois de véritables hallucinations.

Son état moral est déplorable. Ce jeune homme désagréable, sournois, menteur et haineux, vient, nous dit il, se faire démorphiniser parce que son organisme ne peut plus résister, mais il compte bien recommencer aussitôt guéri.

La morphine est supprimée après huit jours de diminution, pendant lesquels le malade, purgé tous les jours, ne montre que très peu de phénomènes d'abstinence.

La période aiguë de suppression se passe sans grande douleur, elle est surtout marquée par de l'énervement dans les bras et dans les jambes, par une céphalée persistante, et par des vomissements biliaires assez abondants.

Le cœur, malgré sa lésion, n'a aucune défaillance, aucune irrégularité, et le pouls très régulier oscille entre 72 et 78 pulsations.

Malgré les pigments biliaires abondants dans l'urine, malgré les vomissements bilieux, le malade n'éprouve à aucun moment de douleur hépatique, fait assez rare.

L'urine de cette période ne renferme qu'une très faible quantité d'albumine qui disparaît le 3e jour du sevrage. La faim devient intense vers le 8e jour. Le sommeil apparaît profond vers le 12e. Au 20e jour, une légère céphalée et quelques malaises passagers sont les symptômes d'une crise éliminatoire très rapide ne durant que quelques heures.

Pendant les 3 ou 4 jours suivant la suppression, l'état moral de ce malade reste très mauvais, il n'a qu'un désir, reprendre de la morphine. Puis cet état s'améliore rapidement avec les progrès physiques. Il se transforme totalement dans la suite, et vers le 15e jour toute la gaîté est revenue au malade, qui comprend alors la nécessité de se guérir, et de ne plus reprendre de toxique.

Nous voulons surtout insister sur son état pulmonaire. La tuberculose non seulement ne s'est pas aggravée, mais elle a été améliorée par la suppression et le traitement de désintoxication. Jamais pendant le sevrage, ce malade ne nous a présenté le moindre trouble congestif, ni la moindre élévation de température ; les troubles respiratoires, révélés par l'auscultation, ont diminué pendant la convalescence, et la toux a complètement disparu. Cette notable amélioration pulmonaire coïncide avec celle de tout l'organisme, et le malade, à son départ, pèse 12 kilogr. de plus qu'à son arrivée.

On voit donc l'utilité de cette cure : puisque, d'une part, tous les phénomènes directement dus à l'intoxication ont disparu, et que, d'autre part, la tuberculose pulmonaire s'est très améliorée, en même temps que l'état général de cet organisme débilité.

On voit aussi combien les phénomènes cardio-vasculaires sont normaux pendant toute la désintoxication par

ce procédé, puisque ce jeune homme, atteint d'un rétrécissement mitral, a supporté tout le traitement sans aucun trouble dans le rythme, sans aucune faiblesse dans l'impulsion ; son pouls s'est toujours maintenu régulier entre 72 et 78 pulsations, et sa tension artérielle maxima a toujours oscillé entre 14 1/2 et 15 1/2 prise à l'oscillomètre Pachon.

Observation 35

Fausse intoxication par la dionine, en réalité intoxication par la morphine. — Phénomènes d'abstinence avec une dose de dionine quatre fois plus forte que la dose ordinaire de morphine.

M. Ch. ., 38 ans, entre au Sanatorium pour se faire désintoxiquer. Il a, dit il, d'abord pris de la morphine en injections pour calmer de violentes douleurs de sciatique, et il est arrivé rapidement à s'en injecter plus d'un gramme par jour. Pendant 5 ans il n'a ressenti que de très légers phénomènes d'intoxication ; son état général est resté bon et il a même pris un certain embonpoint. Mais pendant l'année dernière, rapidement, les symptômes d'intoxication ont augmenté, il a eu des abcès multiples et il s'est aperçu surtout d'un affaiblissement général très accusé ; en 3 mois il a perdu plus de 10 kilogr. ; ses forces nerveuses ont diminué beaucoup, il est devenu, selon son expression, extrêmement neurasthénique, ne s'intéressant à rien, abandonnant la musique alors qu'il était extrêmement musicien, ne voulant plus voir personne, et ne descendant même plus déjeuner avec sa famille.

Sur les conseils de son pharmacien, qui lui diminue progressivement le taux de ses solutions, il descend peu à peu à 0 gr. 25 centigrammes par jour. Puis, le pharmacien lui dit alors qu'il a substitué la dionine à la morphine dans ses solutions ; toute-

fois, il lui laisse ignorer la dose de dionine renfermée dans les nouvelles solutions.

C'est à ce moment que ce malade entre au Sanatorium, ne sachant pas la quantité de toxique qu'il prend, et ne voulant pas le demander à son pharmacien pour des raisons particulières. Il évalue cependant à 0 gr. 25 approximativement la dose de dionine qu'il s'injecte par jour.

C'est sur cette dose que nous établissons notre tableau de diminution, mais nous décidons d'observer auparavant ce malade ainsi dosé, avant d'entreprendre tout traitement.

Une première injection de 0 gr. 08 est faite le matin, une de 0 gr. 08 dans l'après-midi et le soir une de 0 gr. 10. Ces injections ne produisent sur lui aucun effet calmant, et dès le lendemain quelques phénomènes d'énervement survenant, nous décidons d'augmenter la dose pour rapprocher ce malade de sa dose normale de toxique, avant tout début de traitement. Nous lui injectons dans la journée, 0 gr. 40 de dionine, sans aucun résultat calmant, et dans la soirée de véritables phénomènes de suppression brusque se produisent, avec des réactions extrêmement douloureuses et violentes. Dans la nuit, 0 gr. 40 de dionine lui sont encore injectés, sans modifier cet état d'abstinence, qui se manifeste de plus en plus, par des vomissements, des sueurs, des douleurs violentes, et même un léger état syncopal. C'est alors que pour faire cesser cet état, nous lui injectons 0 gr. 08 de morphine. Immédiatement tous les phénomènes d'abstinence s'apaisent et disparaissent, le malade s'endort d'un profond sommeil, et le lendemain nous commençons sa diminution réelle, en lui injectant pour ce premier jour 0 gr. 20 de morphine.

Nous avons appris, dans les jours suivants, que le pharmacien qui était parvenu à diminuer les doses quotidiennes de morphine, l'avait induit en erreur dans la seconde partie du traitement, et, qu'en réalité, il continuait à lui donner 0 gr. 25 de morphine en lui disant que c'était de la dionine.

La conclusion est nette : 0 gr. 80 de dionine mettent en abstinence complète un malade ne prenant que 0 gr. 25 de morphine. On voit dès lors la valeur substitutive de ce médicament.

Pendant les deux jours où ce malade a éprouvé des phénomènes aigus d'abstinence, au début de son traitement, son urine est devenue très fortement albumineuse, puis une fois ce malade remis à sa dose normale de morphine, l'albumine a disparu totalement pendant la diminution, pour reparaître encore pendant quelques jours à la phase de suppression.

Sa suppression s'est accomplie normalement, facilement même, et rapidement il a eu un retour superbe à la santé. Mais pendant quelques jours, il a présenté les phénomènes psychiques suivants : toutes les impressions lui venant de l'extérieur lui étaient pénibles à concevoir et à acquérir ; il ne pouvait lire dix lignes de journal sans éprouver une grande lassitude, et c'est à peine s'il comprenait ses lectures. Très musicien, il déchiffrait à peine trois portées de suite sans être fatigué ; et dans une conversation la compréhension des paroles de son interlocuteur lui était aussi très pénible. Au contraire toute extériorisation de lui-même était simple et facile ; il écrivait fréquemment et sans aucune difficulté des lettres de sept à huit pages à sa famille, il se mettait au piano et composait lui-même, pour ne pas avoir la peine de lire sa musique, même celle des morceaux connus ; il parlait facilement et donnait avec plaisir de nombreuses explications sur tel ou tel sujet familier. Mais il fuyait la discussion, trop difficile à suivre pour lui.

Cet état de fatigabilité intellectuelle tout à fait spéciale s'est prolongé jusqu'au 20e jour, et a disparu totalement ensuite.

Le malade a quitté le Sanatorium complètement guéri, dormant 10 et 12 heures par nuit, et ayant augmenté de 11 kilogr. sur son poids d'entrée.

Observation 36

M. V. de L... — Suppression lente, 17 jours avant l'entrée au Sanatorium. — Persistance des troubles d'abstinence — Traitement de désintoxication. — Guérison.

34 ans, morphinomane depuis 3 ans, il prenait 0 gr. 08 à 0 gr. 12 cent. par jour, d'abord pour combattre une violente douleur

abdominale d'origine tabétique, puis dans les derniers mois il était arrivé à s'injecter 0 gr. 40 cent environ.

A la suite de gros vomissements de bile, sur les conseils de son médecin, il se décide à supprimer la morphine, et il y arrive progressivement, en diminuant par centigramme tous les deux ou trois jours. Au moment de la suppression, il n'éprouve aucune douleur particulière, et ne ressent point le besoin de morphine. Pendant les huit jours qui suivent, il est très calme, dort bien, sans cauchemars, son appétit est normal. Il ne prend cependant aucun purgatif.

Ce n'est qu'à ce moment qu'il perd complètement le sommeil, la douleur abdominale, cause de son intoxication, réapparaît violente, il a de grosses périodes d'énervements, le foie devient douloureux et il éprouve d'une façon constante le désir de morphine. Il n'a pourtant ni sueurs, ni diarrhée, mais le teint est plombé, il éprouve une sensation de fatigue extrême, une difficulté à rassembler ses pensées, et toute occupation, lecture, musique, lui est absolument impossible. Il est plongé dans un état de somnolence continuelle, abrutissement sans sommeil véritable ni réparateur. Son pouls est petit, fréquent, et parfois ce malade a de véritables crises d'angoisse cardiaque.

Il vient se faire soigner 17 jours après sa dernière piqûre. Très maigre, il pèse 52 kil. 500. Le cœur et les poumons sont normaux. Le foie, petit, est très douloureux, les urines abondantes : 2,700 à 3,500 cent. cubes en 24 heures, ne renfermant pas d'albumine.

Pendant les premiers jours de traitement, on ne remarque pas chez lui une grosse réaction. La sécrétion bilieuse reste faible, malgré les purgatifs répétés et le calomel, la sudation insignifiante malgré les bains, les douches et les bains de lumière. L'insomnie et l'inappétence persistent.

Le 7e jour, une grosse crise éliminatoire survient chez lui, marquée par de nombreuses selles bilieuses, des vomissements de bile, et une sudation extrêmement abondante. C'est même cette sudation qui est le symptôme prédominant de toute cette période de sa désintoxication, à tel point qu'il est obligé de changer de linge 6 à 8 fois par jour, et de draps 2 et 3 fois dans la nuit, et

ainsi pendant une dizaine de jours. Il urine beaucoup, en général plus de 3 litres en 24 heures.

La douleur abdominale, dans les jours qui suivent, diminue peu à peu et disparaît vers le 30e jour.

L'appétit et le sommeil redeviennent normaux, puis très exagérés ; et pendant sa convalescence le malade reprend 16 kilogr.

En résumé, entré le 17e jour après sa dernière injection, ce malade n'était nullement démorphinisé. Bien qu'ayant beaucoup maigri après sa suppression, il continue à perdre du poids pendant les premiers jours de son traitement. Sous l'influence des purgatifs, des diurétiques, des bains, la désintoxication commence ; et on peut dire qu'elle s'accomplit d'une façon analogue à celle qui se passe dans la cure rapide, et évolue tout comme si le malade était supprimé le jour de son entrée seulement. Pendant les premiers jours du traitement, apparaissent l'énervement des jours de sevrage, la forte élimination urinaire de phosphates et d'urates, les sueurs abondantes, l'inappétence et les évacuations bilieuses. Puis par la suite, au bout d'une dizaine de jours le malade commence à s'alimenter un peu. Son alimentation devient progressive, Plus tard même, vers le 20e jour de son traitement, il a une véritable boulimie suivie naturellement d'une augmentation considérable de poids, et alors il retrouve un sommeil normal et profond. Mais la période de convalescence s'est prolongée, un peu plus que chez les désintoxiqués rapides, entrecoupée souvent encore, même pendant le 2e mois, par des crises de fatigue, de sueurs et d'insomnie relative. La douleur tabétique a complètement disparu.

Nous avons revu le malade, 5 mois après le début de son traitement revenant d'un voyage en Italie ; il lui avait encore fallu plusieurs semaines après les 2 mois pendant lesquels nous l'avions soignés, pour reprendre totalement sa vigueur, son entrain et sa capacité de travail, et 4 mois après la suppression il avait encore ressenti quelques petites crises de malaises, de sueurs et d'agitation et de diarrhée bilieuse.

Observation 37

Suppression lente 4 mois avant son entrée au Sanatorium. — Phénomènes d'abstinence prolongés, cédant difficilement et lentement au traitement de désintoxication.

M. S... Il y a 16 ans, pour calmer des douleurs rhumatismales il prend de la morphine, et en 5 ans, il arrive à la dose de 0 gr. 50 par jour.

En 1897, traité par la suppression rapide, sans substitutifs, il part guéri de l'établissement où il se soignait, n'ayant plus aucun désir de morphine ; son sommeil est bon, son appétit intense et il a repris plusieurs kilogr. pendant sa cure.

En 1905, il a une nouvelle crise très violente de rhumatismes. Croyant l'héroïne moins dangereuse que la morphine, il s'en fait des injections, et en 2 ans il arrive à s'injecter 1 gramme et 1 gr. 50 par jour. Il présente très rapidement tous les phénomènes d'une intoxication grave, et il tente une nouvelle suppression en juin 1909. Le traitement institué est celui de la méthode lente et substitutive par ingestion. Quand il arrive aux doses faibles, on lui donne du véronal 1 gr. 50 et 2 gr. par jour. A cette dernière période de la diminution, le malade nous dit qu'il était très affaibli, plongé continuellement dans une prostration et un engourdissement très pénibles, véritable état de souffrance contre lequel il ne pouvait réagir. Puis la morphine lui est supprimée totalement au bout d'un mois et demi. Il éprouve, à cette période, d'une façon continuelle, tous les phénomènes d'abstinence : sueurs, nausées, inappétence, insomnie, etc., qui d'ailleurs ne cessent pas dans les jours suivants, et, quand le malade quitte l'établissement où il se faisait soigner, le soir même, pour combattre son insomnie, il reprend du véronal, 1 gramme et plus. Mais l'insomnie persiste, et bientôt il a recours au laudanum, 60 à 100 gouttes. Il ne dort pas davantage, il n'engraisse pas, ne retrouve pas ses forces, son teint reste jaune, le foie douloureux. Enfin, 4 jours avant que nous

ayons à le soigner, il se remet à la morphine et en prend 2 et 3 centigrammes.

En résumé, cette démorphinisation lente ne l'a pas démorphinisé, et après 4 mois de souffrances, il est obligé de reprendre du laudanum et de la morphine, et son état général est toujours très mauvais.

Quand nous sommes appelés à soigner ce malade (nov. 1909), il présente tous les phénomènes d'une intoxication profonde. Mis immédiatement en suppression de laudanum et des quelques centigrammes de morphine qu'il prenait depuis peu, nous lui faisons suivre le traitement de désintoxication. Et bientôt, mais peut-être un peu atténués, apparaissent tous les symptômes que nous observons dans les suppressions après diminution rapide : sueurs, salivation, hypersécrétion biliaire, douleurs articulaires, albumine dans les urines, etc. Mais quand cette période est terminée, au contraire des autres désintoxiqués, un état de fatigue et d'asthénie profonde envahit le malade, qui est obligé de resté couché toute la journée, ne reprend ni son appétit, ni son sommeil, dort à peine 2 ou 3 heures par nuit, parfois pas du tout et quand il dort, son sommeil est hanté de cauchemars.

Cet état se prolonge plus d'un mois et demi, et cependant les purgatifs, les bains hydriques, hydroélectriques, et les bains de lumière lui donnent une élimination abondante.

Ce n'est que vers le 15 décembre qu'une légère amélioration peut être remarquée : 3 à 5 heures de sommeil par nuit, un peu plus d'appétit, augmentation d'un kilogramme dans la semaine, moins d'énervement, moins de dépression, son état général est meilleur. Enfin seulement au 1er janvier le malade peut être considéré comme démorphinisé. Depuis 3 semaines il a augmenté régulièrement de poids : 1 kilogramme tous les 8 jours. Il dort beaucoup mieux, se lève, et peut faire une petite promenade. Toutefois il est encore loin d'être guéri.

En résumé, ce malade qui a commencé sa démorphinisation en juin, n'est pas encore guéri à la fin de décembre, et l'action de la cure complémentaire qui a eu lieu à partir de novembre, a été beau-

coup moins prompte que dans les cas où le traitement rapide est fait d'emblée. Ce malade, en effet, a mal et peu réagi, il a été malade 6 mois, la cure dernière a été plus longue que chez un autre, et il part dans un état qui nécessite encore une sévère surveillance.

Nous avons revu depuis ce malade qui va très bien aujourd'hui, mais qui pendant plus de 6 mois, a eu, nous a-t-il dit, des périodes de profonde dépression et de malaise général.

Observation 38

Suppression lente un mois avant son entrée au Sanatorium. — Phénomènes d'abstinence prolongés et douloureux. — Rechute. — Désintoxication. — Lenteur dans la guérison.

M. G. Fl .., 23 ans. Bien constitué, après quelques abus d'alcool il est entraîné à rechercher « la meilleure sensation » dans la morphine, et en 6 mois il arrive à s'injecter 0 gr. 40 par jour. Il éprouve quelques phénomènes d'intoxication chronique : de la constipation et surtout des troubles intellectuels : perte rapide de mémoire et obnubilation.

Au mois d'août il est examiné par son docteur, auquel il cache ses injections de morphine, et qui trouvant son foie gros, douloureux et débordant les fausses côtes, incrimine l'alcool et lui conseille des soins à la campagne. Là, le malade, de lui-même, diminue progressivement sa morphine, et, en novembre, il cesse complètement ses injections. Il a donc mis trois mois pour arriver à la suppression totale, sans aucune précaution thérapeutique, pas de purgatifs, pas de bains. Des phénomènes douloureux d'abstinence apparaissent assez violents, mais cependant supportables : douleurs rénales, douleurs dans les muscles et les articulations, sueurs, diarrhée qui persiste trois semaines.

Mais un phénomène, très important déjà pendant la période aiguë, persiste sans rémission par la suite, c'est une lassitude constante, une grande fatigabilité, une asthénie profonde qui l'empê-

chent de reprendre son activité passée. Il est déprimé, sans sommeil et éprouve un profond dégoût pour toutes choses, même pour celles qui le séduisaient le plus autrefois, si bien qu'en décembre, lassé, écœuré, essayant de retrouver un peu d'excitation, il recommence pendant quelques jours de faibles injections de morphine.

C'est à ce moment que sa famille, s'apercevant du mal, le fait entrer au Sanatorium.

Quoique d'aspect solide et vigoureux, ce malade présente à son entrée de gros symptômes d'intoxication. En plus de la dépression psychique et de sa grande fatigabilité, il a des insomnies complètes, de l'inappétence, des sueurs profuses, des crises diarrhéiques assez fréquentes. Les urines, sans albumine, renferment des pigments biliaires normaux assez abondants.

Pendant les jours qui suivent, le malade est soumis régulièrement au traitement de désintoxication. Au bout de 8 jours, aucune amélioration notable ne s'est produite. L'insomnie, l'inappétence, l'asthénie sont aussi fortes qu'à son entrée. Il a des sueurs profuses intenses, qui se prolongent quelquefois toute la nuit ; souvent, de la céphalée, et il éprouve parfois des énervements désagréables dans les jambes.

Les urines sont normales, les pigments biliaires ont disparu.

Au 20e jour le même état d'asthénie persiste, de même que l'insomnie et l'inappétence. Ce n'est qu'à partir de ce moment qu'une amélioration, légère d'abord et portant au début sur l'état physique, se fait sentir : l'appétit augmente, l'insomnie disparaît peu à peu et la fatigabilité générale diminue. Mais pendant de longs jours encore il conserve un état de profonde dépression psychique et dégoût de la vie qui ne cessent que vers la fin du 2e mois.

Il est intéressant de voir cependant que chez ce malade la réaction hématologique (obs. hémat., n° 23) sous l'influence de la désintoxication a été en tous points semblable à celle qui se produit dans la cure rapide, mais beaucoup plus faible et plus lente, allant ainsi parallèlement avec la lenteur des phénomènes de réparation et de rénovation de tout l'organisme.

Le malade, en effet, n'a pris que 2 kil. 500 dans les deux premiers mois et ce n'est qu'à partir de cette époque qu'un mieux sensible s'est vraiment fait sentir.

Nous avons pu suivre ce malade assez longtemps après son traitement. Trois mois après il était complètement débarrassé de tout désir de morphine et de tous les symptômes qui avaient motivé son traitement complémentaire. Ses forces étaient revenues entières et avec elles le plaisir de vivre, et il se considérait à ce moment comme parfaitement guéri.

CONCLUSIONS

Le sang ne subit pas d'altérations importantes du fait de l'intoxication par la morphine ou l'héroïne. Les hématies et les leucocytes présentent fort peu d'altérations morphologiques ou structurales. Il faut cependant signaler à cette période une légère hyperglobulie, la diminution de la résistance globulaire, et la diminution de la résistance leucocytaire.

La suppression rapide du toxique et la désintoxication créent dans le sang des modifications importantes :

1° Modifications numériques :

Hyperglobulie ;

Hyperleucocytose.

2° Modifications dans les proportions des espèces leucocytaires :

Dans les premiers jours :

Polynucléose avec disparition des éosinophiles :

Dans les jours suivants :

Mononucléose suivie d'éosinophilie, et apparition de formes anormales : grands macrophages et myélocytes.

3° Modifications dans les résistances globulaires :

Augmentation de la résistance globulaire ;

Diminution de la résistance leucocytaire.

4° Altérations morphologiques et structurales :

a) Des hématies : hyperchromie, apparition de microcytes et de poïkilocytes ;

b) Des leucocytes : très nombreuses altérations nucléaires et protoplasmiques allant jusqu'à la dégénération complète du globule blanc.

Du 40e au 50e jour après le sevrage, la formule sanguine, ainsi que les résistances globulaire et leucocytaire, se rapprochent de la normale, et les altérations leucocytaires disparaissent. La durée de ces réactions est constante, et n'est proportionnelle ni à l'intensité, ni à la longueur de l'intoxication.

Nos expériences, *in vitro*, nous ont montré en outre que la morphine et l'héroïne sont des agents destructeurs du globule rouge, mais que l'action de l'héroïne est plus intense que celle de la morphine. La morphine ou l'héroïne n'agissent pas d'une façon sensiblement différente sur les globules rouges d'un individu sain et sur ceux d'un individu intoxiqué par l'une ou l'autre de ces substances.

Les réactions hématologiques des malades sevrés d'une façon lente, sans qu'il ait été procédé à la désintoxication proprement dite, ne commencent réellement que du jour où on les soumet à cette désintoxication, et elles sont dès lors semblables à celles des malades traités d'une façon rapide.

Toutes les glandes subissent, d'une façon générale, sous l'influence de l'intoxication, une diminution plus ou moins notable de leur fonctionnement.

Au moment du sevrage, les glandes, du fait de la suppression du toxique d'une part, et de la reprise de l'activité nerveuse d'autre part, recouvrent leur fonctionnement avec une intensité considérable, se traduisant par de l'hypersécrétion.

Les glandes propres et les glandes annexes du tube digestif, et en particulier le foie, sont celles dont la réaction est la plus intense : les évacuations intestinales et bilieuses sont les phénomènes cliniques dominants de la période de suppression.

Dans les produits de sécrétion glandulaire, on rencontre toujours de nombreux débris cellulaires et même de véritables desquamations épithéliales, indiquant qu'un certain nombre d'éléments cellulaires sont détruits au cours de cette réaction intense que subissent les glandes du fait de la désintoxication. La peau et les dérivés ectodermiques participent plus ou moins à ce processus de desquamation et de rénovation cellulaire.

Au cours de l'intoxication, chez les 146 morphinomanes ou héroïnomanes que nous avons observés, nous n'avons constaté que 2 fois la glycosurie et 8 fois l'albuminurie ; et dans ces cas, la glycosurie comme l'albuminurie, relevaient toujours d'une cause étrangère à l'intoxication elle-même.

L'albuminurie est la règle très fréquente pendant la période de suppression. Elle disparaît en général au bout de 4 ou 5 jours. La présence dans les urines de nombreux polynucléaires altérés, épars, ou contenus dans des cylindres cellulo-granuleux, nous permet de

penser que cette albuminurie est d'origine leucopathique, et qu'elle est terminée par l'exode à travers le rein des leucocytes altérés que l'on trouve dans le sang pendant la période de sevrage.

Dans les 3 semaines qui suivent la suppression, on voit assez souvent apparaître rapidement des collections purulentes, non inflammatoires, et presque toujours amicrobiennes, en des points portant la trace d'anciennes piqûres ayant provoqué une légère irritation des tissus. Nous pensons que ces collections purulentes sont le résultat de la dérivation, en ces points d'irritation, des leucocytes en voie de dégénérescence qui se trouvent alors dans la circulation sanguine.

Conséquences thérapeutiques. — En nous montrant quelle était la durée du processus réactionnel sanguin, l'étude hématologique nous indique par là même, quelle doit être la durée minima du traitement de désintoxication. L'examen hématologique, fait aux différentes périodes de cette désintoxication, est un élément précieux de pronostic. L'étude des réactions physiopathologiques de la suppression morphinique doit être la base d'un traitement de désintoxication. La désintoxication rapide est seule à même de déterminer, sans lenteur ni violence, une réaction suffisamment intense de l'organisme et une rénovation assez complète de ses éléments.

La méthode d'élimination dans ses diverses applications a pour but :

1° De débarrasser l'organisme du toxique dont il est imprégné ;

2° De faciliter l'exonération des sécrétions glandulaires ;

3° D'activer l'hématopoièse ;

4° De faciliter l'expulsion des produits de désintégration cellulaire résultant de la rénovation des différents tissus de l'organisme.

Vu :
Le Président de la Thèse,
CHAUFFARD.

Vu :
Le Doyen,
LANDOUZY.

Vu et permis d'imprimer :
Pr *Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris*
L. LIARD.

BIBLIOGRAPHIE

Achard et Ramond. Recherche de la résistance leucocytaire. *Soc. de Biol.*, 16 janv. 1909 et *Sem. méd.*, 1909, p. 47.

Achard, Ramond et Foy. Résistance et activité leucocytaire dans les infections aiguës. *Soc. de Biol.*, 19 juin 1909, p. 1031.

Achard et Ramond. Activité de l'absorption leucocytaire étudiée par la coloration vitale au neutralroth. *Soc. de Biol.*, 19 déc. 1908, p. 657.

Achard et Bénard. Pouvoir leuco-conservateur des humeurs. *Soc. de Biol.*, 31 juill. 1909.

Achard, Bénard et Gagneux. Action de la morphine sur les propriétés leucocytaires. Leucodiagnostic du morphinisme. *Bull. Soc. Méd. des Hôp.*, n° 41, 4 janv. 1910.

Agasse-Lafont. *L'anémie pernicieuse protopathique.* Th. de Paris, 1906. Steinheil, éditeur.

Albanese. Contributo allo studio del comportamento della morfina negli animali abituati alla sua azione. *Arch. di farmacol. sperim. e scienze affini*, 1909, VIII, p. 307.

Ball. *La morphinomanie*, 1885.

Beauvy. *L'acétonurie.* Baillière, 1904.

Bezançon et Labbé. *Traité d'hématologie*, Paris, 1904.

Bigart. Albuminurie d'origine hépatique. Th. de Paris, 1900.

Bouchard et Brissaud. *Traité de médecine. Pathologie générale infectieuse*, t. I.

Brouardel. *Opium, morphine, cocaïne.* 1906. Baillière.

Chauffard. Anémie grave avec hémolysine dans le sérum. Ictère hémolysinique. *Bull. Soc. Méd. Hôp.*, 10 juil. 1908 ; *Sem. méd.*, 1908, p. 345.

— Deux cas d'ictères hémolytiques. *Bull. Soc. Méd. Hôp.*, 30 oct. 1908.

— Le syndrome splénomégalique dans le paludisme aigu. *Sem. méd.*, 1909, p. 25.

— Du rapport de certaines anémies splénomégaliques avec l'ictère hémolytique congénital. *Bull. Soc, Méd. Hôp.*, 19 fév. 1909 et *Sem. méd.*, n° 8, p. 93.

Chauffard et Lœderich. Maladies des reins. *Traité de médecine et de thérapeutique* Brouardel et Gilbert.

Chartier. Désintoxication rapide de la morphine et de la diacétylmorphine considérée au point de vue hématologique. *Semaine médicale*, 7 juin 1911.

Chartier et Morat. Les variations de la formule sanguine chez les morphinomanes et les héroïnomanes au cours de la désintoxication par le procédé Sollier. *Comptes-rendus Soc. de Biol.*, 25 juin 1909, p. 1025.

Chiray. *Effets sur l'organisme de quelques albumines hétérogènes.* Th. de Paris, 1906. Steinheil, éditeur.

Claude Bernard. *Leçons sur les anesthésiques et sur l'asphyxie* (Cours du Collège de France), 1875.

Claude. Maladies du foie et des voies biliaires. *Précis de pathologie interne*, 1907, t. III, p. 293.

Clerc. *Quelques ferments solubles du sérum sanguin.* Th. de Paris, 1902. Steinheil, éditeur.

Descomps. *Sur un nouveau procédé de dosage de l'urobiline.* Th. de Paris, 1910. Steinheil, éditeur.

Enriquez. Introduction à l'étude des maladies infectieuses. *Traité de médecine*, t. I.

Feuilliée. *Leucopathies, métastases, albuminurie et ictères leucopathiques.* Th. de Paris, 1909. Steinheil, éditeur.

— Considérations sur la résistance globulaire rouge. *Comptes-rendus Soc. de Biol.*, 19 déc. 1908.

Gaudeau. *Le pouvoir hémolytique du sérum sanguin et la résistance globulaire.* Th. de Paris, 1906. Rousset.

Gioffredi. L'assuefazione sperimentale alla morfina. *Giorn. internaz. delle scienze med.*, 1900, XXII, p. 790.

Gouget. *L'insuffisance hépatique.* Masson.

Gouraud. *Des échanges phosphorés dans l'organisme normal et pathologique des phosphaturies.* Thèse de Paris, 1903. Rousset.

Guimbail. *Les morphinomanes*, 1891. Baillière.

Holsti. Morphine et sécrétion gastrique. *Sem. méd.*, 1902, p. 305.

Huchard. Albuminurie des morphinomanes. *Soc. Méd Hôp.*, 9 mai 1890.

Jennings. *Guérison de la morphinomanie sans souffrance*, 1902. Maloine.

Kruyt. *Traitement psychothérapique de la morphinomanie.* Th. de Paris, 1905.

Lancelin. *Morphinisme et infection. Rôle des leucocytes.* Th. de Bordeaux, 1902.

Lancereaux. *Clinique médicale*, 1893.

Leenhardt. *L'anémie à type chlorotique de la première enfance.* Th. de Paris, 1906. Steinheil, éditeur.

Lemaire. *Recherches sur les accidents séro-toxiques.* Th. de Paris, 1907. Steinheil, éditeur.

Lemierre. *L'ensemencement du sang pendant la vie.* Société nouvelle de librairie, 17, rue Cujas, 1904.

Lenoble. *Caractères séméiologiques du caillot et du sérum.* Th. de Paris, 1898. Steinheil, éditeur.

Lewinstein. *La morphinomanie*, 1880. Masson.

Loeper. *Mécanisme régulateur de la composition du sang*, 1903, Steinheil, éditeur.

Maguin. *Morphinomanie et morphinisme,* 1908.

Maurel. Recherches expérimentales sur la température extérieure supportée par les leucocytes du sang de l'homme *Bull. de l'Acad. de Méd.*, Séance du 30 sept. 1890.

— Action comparée de l'iodoforme sur le staphilococcus et sur les éléments figurés de notre sang. *Bull. de l'Acad. de Méd.*, Séance du 8 avr. 1893, p. 238, et *Sem. méd.*, 1893, p. 382.

— Action comparée du bichlorure de mercure sur le lapin et sur les éléments figurés de son sang. *Bull. de l'Acad. de Méd.*, Séance du 21 nov. 1893, p. 617, et *Sem. méd.*, 1893, p. 530.

— Note sur la pathogénie des inflammations mercurielles des muqueuses. *Bull. de l'Acad. de Méd.*, Séance du 24 juill. 1894, p. 150, et *Sem. méd.*, 1894, p. 336.

— Sur le mécanisme de la mort sous l'influence de la cocaïne. Les leucocytes et leurs altérations. *Bull. de l'Acad. de Méd.*, Séance du 13 nov. 1894, p. 442, et *Sem. méd.*, 1894.

Montagnard. *Etude sur l'hémolyse en dehors des cultures microbiennes et des toxines.* Th. de Lyon, 1903.

Œlsnitz (d'). *La leucocytose dans la tuberculose.* Th. de Paris, 1903. Rousset, éditeur.

Ossovetsky. *Les nouveaux dérivés de la morphine. L'héroïne.* Th. de Paris, 1900.

Pouchet. *Leçons de pharmacodynamie et de matière médicale.*

Régnier. *Intoxication chronique par la morphine,* 1890.

Rodet. *Morphinomanie et morphinisme,* 1897. Alcan.

Sauveroche. *Crises gastriques prolongées des tabétiques morphinomanes.* Th. de Paris, 1908.

Silhol. *L'examen du sang en chirurgie.* Th. de Paris, 1903. Steinheil, éditeur.

Sollier (P.). La démorphinisation et le traitement rationnel de la morphinomanie. *Sem. méd.*, 1894, p. 146-152.

— La fonction hépatique dans la démorphinisation. *Congrès français de médecine.* Bordeaux, 1895.

— La démorphinisation. *Presse méd.*, 23 avr. et 6 juill. 1898.

— Effets curatifs de la démorphinisation sur des affections autres que la morphinomanie. *Arch. gén. méd.*, juin 1899.

— Héroïne et héroïnomanie. *Presse méd* , n° 89, 4 nov. 1905.

— Méthode physiologique de démorphinisation rapide. *Journ. méd. de Paris*, n° 52, 28 déc. 1910, p. 875.

Thibaut. *Démorphinisation brusque.* Th. de Paris, 10 juill. 1910.

Tixier. *Rapport des fonctions digestives et de l'hématopoïèse.* Th. de Paris, 1907. Jacques, éditeur.

Vaquez. Des méthodes propres à évaluer la résistance des globules du sang. *Comptes-rendus Soc. de Biologie*, 5 févr. 1898, p. 159, et *Sem. méd.*, 1898, p. 61.

TABLE DES MATIÈRES

Pages

INTRODUCTION 7

Méthode physiologique de suppression rapide et de désintoxication de la morphine et de l'héroïne 11

PREMIÈRE PARTIE. — **Les modifications hématologiques.**

CHAPITRE. I. — *Etude générale du sang pendant l'intoxication et la désintoxication* 17

§ 1. — Le sang pendant l'intoxication 19

§ 2. — Le sang pendant la désintoxication 25

CHAPITRE II. — *Etude expérimentale de l'action de la morphine et de l'héroïne sur les globules sanguins* 42

Observations hématologiques :

Numération globulaire et pourcentage leucocytaire 54

Résistance des hématies 78

Résistance leucocytaire 81

Observation générale 84

DEUXIÈME PARTIE. — **Les sécrétions et l'excrétion.**

CHAPITRE I. — *Le foie* 93

CHAPITRE II. — *Le tube digestif* 103

CHAPITRE III. — *Reins et urines* 108

Observations 119

CHAPITRE IV. — *Les abcès. La peau. Les dents. L'appareil génital* 125

TROISIÈME PARTIE

Observations cliniques 153

CONCLUSIONS 171

BIBLIOGRAPHIE 177

Saint-Brieuc. — Imprimerie F. Guyon (1911).